Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von Walter Krischke
aus Heidelberg

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0017

Wiederholte Hauttestung von zellvermittelten (T-Lymphozyten) Überempfindlichkeitsreaktionen des Spättyps gegenüber Dinitrochlorbenzol (DNCB) und mehreren Bakterien-,Hautpilz- und Virusantigenen bei Multiplem Myelom (Plasmozytom) und Chronischer lymphatischer Leukämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von Walter Krischke
aus Heidelberg

1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H.J. Dengler
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. U.D. Koenig

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Bonn - Venusberg
Direktor: Prof. Dr. H.J. Dengler

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Marabu - Schnelldruck,Brinker Platz 1-2,Essen - Steele

Ich habe zu danken:

Herrn Prof. Dr. H.J. **Dengler** für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu arbeiten;

Herrn Dr. med. H.-J. **Illiger** für die Anregung zum speziellen Thema der Studie, sowie für Beistand auf organisatorischem und wissenschaftlichem Sektor;

Herrn Dr. med. **N. Niederle** für organisatorische und wissenschaftliche Hilfestellung.

Außerdem möchte ich herzlich Dank sagen:

Herrn Dipl.-Phys. und cand.med. Klaus **Quabach** für seinen freundlichen Rat in Fragen der statistischen Auswertung;

Frau Bayer für ihre freundliche organisatorische Unterstützung;

meinen Kollegen Bernd **Sturn**, Kweku **Otoo** und Wilhelm **Holtkamp** für Literaturhinweise und Diskussion.

Besonderen Dank schulde ich:

meinen Eltern für ihre Unterstützung, die es mir ermöglichte, mich eine ganze Zeitlang ausschließlich der Auswertung und schriftlichen Niederlegung der während des theoretischen Teils des Medizinstudiums begonnenen Arbeit zu widmen;

meiner Frau Angelika, die viele Stunden dafür opferte, etliche Probleme im Rahmen der vorliegenden Studie mit mir zu diskutieren, und die mich nach diversen Nervenzusammenbrüchen unermüdlich immer wieder aufrichtete!

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit	11
1.	ALLGEMEINE EINFÜHRUNG: KREBSGESCHEHEN UND IMMUNSYSTEM	14
1.1.	Charakterisierung der malignen Neoplasien	14
1.2.	Bisheriger Stand in Aufdeckung von Ätiologie und Pathogenese sowie in der Entwicklung von Therapien	16
1.3.	Mutationstheorie des Krebses	21
1.4.	Hinweise für eine Kontrollfunktion des Immunsystems gegenüber der malignen Entartung	27
1.5.	Theorie der "immunologischen Überwachung"	29
1.6.	Verbindung von Mutationstheorie und Hypothese der immunologischen Überwachung	32
1.7.	Versagen der immunologischen Überwachung	38
2.	SPEZIELLER TEIL: HAUTTESTUNG VON T-LYMPHOZYTEN-VERMITTELTEN ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN BEI MULTIPLEM MYELOM UND CHRONISCHER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE	42
2.1.	Die spezielle Rolle der T-Lymphozyten	42
2.2.	Möglichkeiten der Überprüfung von T-Lymphozyten-Funktionen	47
2.2.1.	Tierexperimente und in-vitro-Testungen	47
2.2.2.	Hauttestung von T-Lymphozyten-Funktionen	50
2.2.2.1.	Vorbetrachtung: Hautteste als gebräuchliche Methode in der Allergie-Diagnostik	50

2.2.2.2.	Hautteste als Methode zur Kontrolle von T-Lymphozyten-Funktionen	53
2.3.	Bedeutung der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp	62
2.4.	Literaturüberblick: Hauttestuntersuchungen auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit malignen Neoplasien	70
2.5.	Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung	75
2.6.	Patienten,Material und Methode	77
2.6.1.	Patienten	77
2.6.1.1.	Kurze Charakterisierung der Krankheitsbilder Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie	77
2.6.1.2.	Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms und der Chronischen lymphatischen Leukämie	78
2.6.1.3.	Spezielle Daten zu den in der vorliegenden Arbeit getesteten Patientenkollektiven mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie	82
2.6.1.4.	Aus Patienten mit verschiedenen anderen malignen Neoplasien zusammengesetzte "Vergleichsgruppe"	85
2.6.2.	Material und Methode	86
2.6.2.1.	Zeitlicher Ablauf der kompletten ersten Hauttestung	86
2.6.2.2.	Materialien und spezielle Methodik der Testung mit Infektionsallergenen	88
2.6.2.3.	Materialien und spezielle Methodik der Testung mit DNCB	91
2.6.2.4.	Testablesung und Dokumentation der Befunde	93
2.6.2.5.	Begleiterscheinung der Hauttestung	94
2.6.2.6.	Information und Instruktion der Patienten	95
2.6.2.7.	Abweichung der Methodik beim wiederholten Hauttest	97
2.6.2.8.	Der Testablauf bei der Wiederholungstestung	101

2.7.	Hauttest-Befunde und Auswertung	102
2.7.1.	Auflistung der Befunde	102
2.7.2.	Allgemeinere Ergebnisse und endgültige Festlegung des Auswertungsmodus	102
2.7.2.1.	Zusammenhang der Reaktionserscheinungen Erythem, Induration und Vesikulation	102
2.7.2.2.	Problematik der Abgrenzung von spezifischer Überempfindlichkeitsreaktion und unspezifisch-irritativen Effekten	103
2.7.2.3.	Beobachtungen und Überlegungen bezüglich der DNCB-Test-Auswertung	111
2.7.2.4.	Festlegung des Modus der DNCB-Test-Auswertung	113
2.7.2.5.	Übliche Verfahren, eigene Beobachtungen und Überlegungen zum Auswertungsmodus der Intradermaltestungen mit Infektionsallergenen	114
2.7.2.6.	Festlegung des Modus der Intradermal-Test-Auswertung	118
2.7.3.	Spezielle Ergebnisse	119
2.7.3.1.	Ergebnisse des ersten Tests	119
2.7.3.1.1.	Nach Krankheitsgruppen gesonderte entsprechende Hauttestgesamtresultate	119
2.7.3.1.1.1.	DNCB-Test-Auswertung	119
2.7.3.1.1.2.	Auswertung der Intradermal-Teste mit Infektionsallergenen	120
2.7.3.1.2.	Nach Krankheitsstadien innerhalb der Krankheitsgruppen aufgeschlüsselte Ergebnisse	127
2.7.3.1.2.1.	DNCB-Test-Auswertung	127
2.7.3.1.2.2.	Auswertung der Intradermal-Teste mit Infektionsallergenen	128
2.7.3.2.	Auswertung der Wiederholungstestung	130
2.7.3.2.1.	DNCB-Test-Resultate (1.Test/2.Test) in Beziehung zum gleichzeitig beobachteten Stadienverlauf der Erkrankung	131
2.7.3.2.2.	Resultate der wiederholten Intradermal-	135

testungen mit Infektionsallergenen in Beziehung zum gleichzeitig beobachteten Stadienverlauf der Erkrankung

2.7.4. Zuverlässigkeit der Hauttests 139

2.8. Diskussion 142

Selbstkritisches zur vorliegenden Arbeit 164

Anmerkungen 166

Literaturverzeichnis 187

Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit

19 Patienten mit Multiplem Myelom und 14 Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie,beides maligne Neoplasien der B-Lymphozyten,wurden auf die Fähigkeit zur Ausbildung von Reaktionen des T-Zell-Systems untersucht. Mit Hilfe von Hauttesten wurde die zellvermittelte (T-Lymphozyten) Überempfindlichkeit vom Spättyp überprüft: zum einen gegenüber der künstlichen Substanz 2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB),einem Kontaktallergen, dessen Applikation nach Beschreibung zahlreicher Untersucher bei Gesunden in hohem Prozentsatz (9o bis 95 %) zu entsprechenden Sensibilisierungserscheinungen führt; zum anderen gegenüber einer ganzen Reihe verschiedener natürlicherweise häufig vorkommender Bakterien-,Hautpilz- und Virusantigene (unter anderem Tuberkulin,Streptokokken,Candida albicans,Trichophyton,Mumps; "recall"-Antigene:da frühere Exposition und Kontakt als notwendige Vorbedingung für die Ausbildung einer Überempfindlichkeitsreaktion bei den Testpersonen zumindest jeweils für einen Teil der acht Testsubstanzen als wahrscheinlich anzusehen ist).
15 der Patienten mit Multiplem Myelom und 13 derjenigen mit Chronischer lymphatischer Leukämie wurden nach einem Intervall von einigen Monaten ein zweites Mal getestet. Die Stadieneinteilung in den beiden Krankheitsgruppen folgte der neueren Arbeit von SALMON und DURIE (für Multiples Myelom;1975) und der von RAI und Mitarbeitern (für Chronische lymphatische Leukämie; ebenfalls 1975 erschienen). Die Testung auf Reaktion gegenüber DNCB wurde nach dem standardisierten Verfahren von BLEUMINK und Mitarbeitern aus dem Jahr 1974 durchgeführt (2ooo ug Sensibilisierungsdosis;Testung nach 14 Tagen mit 3o ug, 1o ug und 3 ug).

Die Ergebnisse des ersten Testes: Von 19 Patienten mit Multiplem Myelom zeigten 1o einen positiven DNCB-Testausfall,von 14 Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie nur einer.Beide Krankheitsgruppen blieben damit in der jeweiligen Anzahl positiven Testausfalls deutlich unterhalb des für Gesunde angegebenen Prozentsatzes,die den B-Zell-Proliferationen zugeordneten

Neoplasien erwiesen sich damit bezüglich von T-Zell-Funktionen häufig defekt. Als zweites bedeutsames Resultat ergab sich aus den genannten Zahlen ein signifikanter Unterschied im Reaktionsvermögen zwischen den beiden B-Zell-Neoplasien selbst.
Die Testung mit diversen Infektionsallergenen ergab für beide Krankheitsgruppen dagegen ein als relativ hoch einzuschätzendes Reaktionsniveau."Anergie" wurde in keinem Fall beobachtet.Die Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie zeigten insgesamt eine etwas geringere Zahl von entsprechenden Reaktionen, die beobachteten Differenzen können jedoch nicht als statistisch gesichert gelten.
Bezüglich der verschiedenen Krankheitsstadien deutete sich für Multiples Myelom an,daß Patienten des Anfangsstadiums offenbar häufiger auf DNCB positiv reagieren können als solche der fortgeschritteneren Stadien.Die "recall"-Antigene ergaben hier keinerlei verwertbaren Unterschied.

Ergebnisse der Test-Wiederholung: Alle Patienten,die beim ersten Test auf DNCB positiv reagiert hatten,behielten die Reaktionsfähigkeit gegenüber der DNCB-Testung bei - da alle diese Patienten sich im Krankheitsstadium nicht verschlechtert haben, ist dieser Befund nicht überraschend. Ein Patient wechselte bei gleichzeitig beobachteter Verbesserung des Krankheitsstadiums zu DNCB-positivem Testausfall.Diese Konversion war jedoch nicht obligat,wie drei weitere Fälle zeigten. Das bemerkenswerteste Resultat des zweiten Testes ergab sich jedoch daraus,daß von 13 im ersten Test DNCB-negativ gewesenen Patienten,deren Krankheitsstadium sich von der ersten zur zweiten Testung nicht änderte, 6 Patienten zu DNCB-positivem Testausfall konvertierten. Eindeutige Beziehungen zwischen den immunologischen Verlaufsbeobachtungen durch den DNCB-Test und dem klinisch faßbaren Verlauf der Erkrankung haben sich damit in der vorliegenden Studie nicht ergeben. Auch die Auswertung der wiederholten Testung mit Infektionsallergenen erbrachte keine strikten Zusammenhänge der Ergebnisse mit dem zwischenzeitlichen Krankheitsgeschehen.Bemerkenswert ist auch hier die beobachtete Vermehrung der Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Veränderung des Stadiums der Erkrankung. Es ist zu vermuten,daß sowohl

dieser Befund als auch die entsprechende Beobachtung beim DNCB-Test auf eine durch die wiederholte Applikation der Allergene verursachte zunehmende Sensibilisierung (analog dem "Booster-Effekt" beim Impfvorgang) zurückzuführen sind - ein Phänomen, das demnach bei der Beurteilung derartiger immunologischer Verlaufsuntersuchungen generell einzukalkulieren ist.

Die Rolle des Immunsystems bei malignen Neoplasien - mit spezieller Berücksichtigung der untersuchten T-Zell-Funktionen - sowie die Bedeutung der in dieser Studie gewonnenen Resultate werden diskutiert.

1. ALLGEMEINE EINFÜHRUNG: KREBSGESCHEHEN UND IMMUNSYSTEM

1.1 Charakterisierung der malignen Neoplasien

Jeder fünfte Mensch in der Bundesrepublik Deutschland stirbt an Krebs[1];fünf Prozent dieser Gesamtzahl von Krebstodesfällen werden durch bösartige Neubildungen der lymphatischen und blutbildenden Organe verursacht[2],wozu die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Krankheiten Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie als maligne Proliferationen der B-Zell-Reihe unter den Lymphozyten zu zählen sind. Ähnliche Zahlen gelten auch für die anderen modernen Industriestaaten,wo - nach den Erfolgen der Medizin in der Bekämpfung zahlreicher schwerer Infektionskrankheiten sowie den großen Fortschritten in der operativen und pharmakologischen Therapie - bösartige Neoplasien zu den wohl gefürchtetsten Erkrankungen überhaupt geworden sind.

Nach WILLIS wird unter Geschwulst (Tumor) eine Gewebsvermehrung verstanden,deren Wachstum überschießt,mit dem normalen Gewebe nicht koordiniert ist und auch dann anhält,wenn der auslösende Reiz nicht mehr wirksam ist[3].Es ist ein längerer Prozeß von den ersten Anfängen dieses unkoordinierten Wachstums bis zum Heranwachsen eines makroskopisch erkennbaren Tumors - selbst dann bleibt die bösartige Neubildung jedoch in den meisten Fällen noch symptomlos.Bekanntlich macht das zunehmende Wachstum der Geschwulst allein nicht die besondere Gefährlichkeit der Erkrankung aus.Es sind - neben der anfänglichen heimtückischen Symptomlosigkeit - vor allem zwei entscheidende Merkmale,die den Krebs ausmachen:

- die Infiltration in das umgebende Gewebe und
- die Metastasierung.

Diese beiden Faktoren,die Verwachsung des Tumorgewebes mit den umliegenden Organen und als Folge deren fortschreitende Zerstörung sowie die Absiedlung von Geschwulstzellen über Blut- und Lymphbahnen in zahlreiche entferntere Organe des Körpers mit anschließendem Heranwachsen von "Tochtergeschwülsten",stellen

das Hauptproblem bei der Behandlung aller bösartigen Neubildungen dar.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie machen hier keine prinzipielle Ausnahme,als maligne Neoplasien des lymphatischen und blutbildenden Systems weisen sie jedoch einige Besonderheiten auf: Die Zellen des Blutes,darunter die Lymphozyten,bilden im Gegensatz zu den anderen Geweben des Körpers keinen festgefügten,lokalisierten Verband.Die verschiedenartigen Blutkörperchen haben lediglich Transportmedium und Transportweg - Blutplasma und Blutbahn - gemeinsam[4].Die weißen Blutkörperchen,darunter die Lymphozyten,zirkulieren mit dem Blutstrom;um ihre Aufgaben (unter anderm Abwehr von Krankheitserregern und körperfremden Stoffen) wahrnehmen zu können,sind sie darüberhinaus befähigt,in die umliegenden Bindegewebe einzuwandern und sich in verschiedenen lymphatischen Organen - Milz, Thymus,Lymphknoten - vorübergehend oder länger anzusiedeln. Während ihres Reifungsprozesses zu kompetenten Immunzellen durchlaufen etwa die Lymphozyten der B-Zell-Reihe eine Anzahl Stationen,was sie vom Ausgangspunkt Leber und Knochenmark hin zur Milz und weiter in Lymphknoten und Peyersche Plaques führt[5]. Aus diesen Besonderheiten der Organisation wird verständlich,daß sich Neoplasien der Zellen des lymphatischen und blutbildenden Gewebes in der Regel nicht zu einem einzelnen soliden Tumor entwickeln,sondern im Falle der Chronischen lymphatischen Leukämie als diffuse Proliferation lymphatischer Zellen in den Lymphknoten und bei Multiplem Myelom als Plasmazellwucherungen meist multilokulär im Knochenmark in Erscheinung treten[6].Aufgrund dieser von Anfang an diffuseren Verteilung des Anwachsens der malignen Zellen lassen sich die bösartigen Folgeerscheinungen des Krebses,Infiltration und Metastasierung,auch nur weniger scharf abgrenzen.Die unkoordinierte Vermehrung von Zellen beeinflußt jedoch auch hier infiltrierend und destruierend die Nachbargewebe (wie zum Beispiel den Knochen und umgebende Weichteile bei Multiplem Myelom[7] und das perinoduläre Fettgewebe mit Fixation der Lymphknoten in Spätstadien bei Chronischer lymphatischer Leukämie[8]) und ergreift

schließlich entferntere Organe (wie zum Beispiel Knochenmark, Milz,Leber,Haut und Nieren bei Chronischer lymphatischer Leukämie und - wenn auch weniger häufig - Milz,Leber,Lymphknoten und andere Organe bei Multiplem Myelom[9]). Das gefährliche Resultat liegt also auch hier in der ständig fortschreitenden Verbreitung von unkoordiniert wachsenden Zellen.Diese Verbreitung führt bei den genannten Erkrankungen schließlich meist über den weitgehenden Befall des Knochenmarks und die damit verbundene Verdrängung der roten und verschiedenen normalen weißen Blutkörperchen,das heißt über die resultierende Anämie sowie die Infektionsgefährdung,zum letalen Ausgang,im Falle des Multiplen Myeloms kommen noch die häufigen Komplikationen durch das von den wuchernden Zellen gebildete Eiweiß (Plasmozytomniere und Coma paraproteinaemicum) hinzu[10].

1.2 Bisheriger Stand in Aufdeckung von Ätiologie und Pathogenese sowie in der Entwicklung von Therapien

Der Versuch,die Natur der rätselhaften unkoordinierten Gewebsvermehrungen aufzuklären,die von allen möglichen Zellen des Körpers ihren Ausgang nehmen können,und die Bemühungen um eine erfolgreiche Behandlung dieser Erkrankung beschäftigen die Menschheit seit langem.Diese Anstrengungen reichen bis in vergangene Jahrhunderte - wahrscheinlich aber noch viel länger - zurück,und heute wird mit immensem Aufwand in der ganzen Welt Forschung auf diesem Gebiet getrieben.In Medizin,Biologie und deren Spezialdisziplinen bemühen sich viele Tausende von Wissenschaftlern auf den verschiedensten Wegen,an die Erklärung des Phänomens heranzukommen und wirksame therapeutische Strategien zu entwerfen - eine befriedigende "Lösung" steht jedoch nach wie vor aus,und es scheint,daß die moderne Medizin noch weit davon entfernt ist,diese Erkrankung endgültig in den Griff zu bekommen. Dabei ist nicht zu verkennen,daß mittlerweile eine Fülle von bedeutsamen Einzelerkenntnissen erarbeitet werden konnten.So sind auf dem Gebiet der Therapie durch-

aus wertvolle Fortschritte erzielt worden: Die moderne Chirurgie mit ihren technischen Möglichkeiten und verfeinerten Operationsverfahren erlaubt es,auch diffizilere Eingriffe zur Entfernung von soliden Primärtumoren samt Ausräumung zugehöriger Lymphabflußbahnen sowie einzelner Metastasen vorzunehmen.Mit der Entwicklung verbesserter Verfahren bei der Strahlentherapie konnten die schädlichen Strahlenfolgen auf die umgebenden gesunden Organe gesenkt,die Bestrahlung des Zielgebietes jedoch wirksamer gemacht werden.So lassen sich mit Bestrahlungen bei örtlich störenden Lymphknotenschwellungen der Chronischen lymphatischen Leukämie sowie bei durch Plasmazellnester frakturgefährdeten Knochen des Multiplen Myeloms gute Behandlungserfolge erzielen.Die Erkenntnis der chemischen Beeinflußbarkeit sich teilender Zellen führte zur Entwicklung der Cytostatika,die besonders bei den Neoplasien des lymphatischen und blutbildenden Systems - und damit bei den in dieser Studie untersuchten Krankheitsgruppen - erstaunliche Remissionen bewirken.Im Laufe der Zeit wurden zur Erhöhung des Therapieerfolgs zunehmend Kombinationen zwischen einzelnen Cytostatika angewandt.Auch Kombinationen der einzelnen Therapieformen - chirurgisch/strahlentherapeutisch/cytostatisch - wurden erprobt und erwiesen sich in vielen Fällen der Monotherapie als überlegen.

Mit diesen gängigsten Verfahren läßt sich demnach - abhängig von Tumorart und Ausbreitung - mittlerweile in vielen Fällen eine Verlangsamung,ein zwischenzeitlicher Stillstand oder ein - zumindest vorübergehender - Rückgang des Krebswachstums erzielen.Wird die Erkrankung bald nach Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert und findet man dabei einen noch relativ begrenzten Tumor vor,so ist bei seiner vollständigen Elimination sogar die Chance einer dauerhaften Heilung gegeben. Die laufende Verbesserung der diagnostischen Methoden und Instrumentarien (zum Beispiel Endoskopie,Szintigraphie,Röntgenkontrastverfahren,Tomographie) hat diese Chance erhöht.Da bei Auftreten der ersten Krankheitssymptome das maligne Wachstum jedoch häufig schon weiter fortgeschritten ist und Metastasen vorhanden sind,richtete sich folgerichtig die Aufmerksamkeit

auch auf die Entwicklung von Methoden zur vorbeugenden Erkennung frühester Krebsstadien.Entsprechende Maßnahmen zur Früherkennung haben sich zum Beispiel beim Gebärmutterhalskrebs als äußerst wirksam erwiesen:Da man die ersten typischen Veränderungen relativ einfach im Abstrichpräparat feststellen kann und bis zum Heranwachsen eines soliden Tumors eine Monate bis Jahre dauernde Zeitspanne vergeht,sind hier bei regelmäßiger Kontrolle nahezu hundertprozentige Heilungen durch chirurgische Intervention möglich.Solche routinemäßigen "Krebs-Vorsorge-Untersuchungen" kommen aber nur bei gut zugänglichen Organen und Entwicklung spezieller,einfacher Methoden zur Erkennung beginnenden Geschwulstwachstums in Frage - eine echte Früherkennung der meisten Tumorerkrankungen ist daher bisher nicht durchführbar.
Eine dauerhafte Heilung bei erkanntem Krebs ist also eher die Ausnahme.Meist handelt es sich bei Behandlungserfolgen nur um einen vorübergehenden Aufschub der Erkrankung,die nach dieser mehr oder weniger langen Phase erneut in Progression übergeht und gleichzeitig therapeutisch weniger beeinflußbar wird.Alle diese genannten therapeutischen Maßnahmen scheitern letztlich daran,daß sie gesundes Gewebe in stärkerem Maße mitschädigen: Die chirurgische Entfernung des Tumors muß "weit im Gesunden" erfolgen,um möglichst alle versteckten Ausläufer der Krebszellformationen zu erfassen - diese Radikalität ist oft nicht mehr möglich;Strahlentherapie und Cytostatika treffen zwar bevorzugt die sich teilenden neoplastischen Zellen,da sie aber an einem physiologischen Vorgang des Körpers ansetzen, der sich also täglich auch in Millionen gesunder Zellen abspielt,ist eine Schädigung dieser normalen Zellen damit unvermeidbar,und der intensiven Anwendung dieser Therapien sind daher durch vielfältige Ausfalls- und Krankheitserscheinungen von Seiten der nicht-malignen Gewebe klare Grenzen gesetzt. Mit anderen Worten: Es fehlt also bisher an der Möglichkeit, ganz gezielt,nämlich ausschließlich oder zumindest doch in sehr hohem Grade selektiv auf die Krebszellen einwirken zu können.

Dies wiederum hat seinen Grund nicht zuletzt in der bisher

mangelhaften Kenntnis vom Wesen der Veränderung in den Tumorzellen.Damit ist erneut die Grundlagenforschung angesprochen. Wie für die Therapie gilt auch hier,daß sich im Laufe der Zeit eine Fülle von Informationen angesammelt hat,die auch zum Teil durchaus ihre Auswirkung auf die Entwicklung bestimmter Behandlungsformen gehabt hat (etwa Untersuchung über die Dynamik der Zellteilungsvorgänge,Untersuchung der Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber bestimmten chemischen und physikalischen Einflüssen,und vieles mehr).

Von einem wirklichen "Durchbruch" in der Erforschung der Krebsursachen und vor allem im Verständnis der detaillierten Mechanismen auf dem Wege von der normalen Zelle zu ihrer malignen Entartung kann jedoch bisher nicht die Rede sein.Allerdings hat die experimentelle Krebsforschung hinsichtlich der Ätiologie der Erkrankung einige hoch interessante Resultate erbracht.Drei Faktoren sind es,die bisher im Tierexperiment zur Erzeugung maligner Neoplasien führen konnten:

1. Einfluß von Strahlung,
2. Applikation einer Reihe von verschiedenen chemischen Substanzen (nach ihrer Eigenschaft "Carcinogene" genannt) und
3. Infektion mit bestimmten Viren ("onkogene" Viren).

Der Einfluß von Strahlung sowie der Kontakt mit bestimmten Carcinogenen konnte auch beim Menschen in einer Reihe von Fällen für die Entstehung einer malignen Tumorerkrankung verantwortlich gemacht werden: Dies gilt zum Beispiel für die Häufung von Hautkrebs in der Entdeckungszeit und ersten Anwendung von Röntgenstrahlen und Radium.Bereits 1775 stellte POTT fest,daß Menschen,die in ihrer Jugend längere Zeit als Schornsteinfeger gearbeitet hatten,im Alter gehäuft an dem sonst seltenen Hautkrebs des Hodensacks erkrankten.Spätere Beobachtungen ergaben Zusammenhänge zwischen beruflichem Kontakt mit Teersubstanzen und Entwicklung von Hautkrebs,zwischen Anilinverarbeitung und Entstehung von Blasenkrebs.Als weitere krebserzeugende Substanzen stellten sich heraus Arsen,Blei,Chromat,Asbest[11].Schließlich sei noch der in den letzten Jahren nachgewiesene Zusammen-

hang zwischen Zigarettenkonsum und Häufigkeit von Bronchialtumoren erwähnt.Viren,die im Tierexperiment unter anderem Sarkome, Mammakarzinome und Leukosen verursachen können,wurden als Ursache menschlicher Tumoren bisher nicht bestätigt.Zusammenfassend kann nach dem bisherigen Erkenntnisstand also nur festgestellt werden: "Abgesehen von (....) Einwirkungen krebserzeugender Noxen,wie etwa Krebsentstehung nach starker Bestrahlung oder bei starker beruflicher Exposition und statistisch eindeutig höherer Karzinomrate (Berufskrebse),lassen sich für die Mehrzahl menschlicher maligner Tumoren die möglichen Ursachen nicht sicher angeben."[12]
Aber nicht nur die im Einzelfall auslösenden Ursachen der meisten menschlichen Tumoren liegen damit im Dunkeln,der Entwicklung geeigneter Gegenmaßnahmen steht ebensosehr entgegen,daß die eigentliche Pathogenese,das heißt der Prozeß der Veränderung der normalen zur entarteten Zelle,bisher nicht abgeklärt werden konnte.Immerhin ist aber grundsätzlich erwiesen,daß Strahlung und bestimmte Carcinogene Krebs erzeugen können,für Viren gilt dies bisher nur im Tierexperiment.Diese Agentien muten an sich sehr verschieden an.Sie münden jedoch in ein vom Erscheinungsbild und Ablauf weitgehend gleichförmiges Krankheitsgeschehen: Der Gedanke an einen gemeinsamen Angriffspunkt wird damit nahe gelegt.[13]

Diesen gemeinsamen Angriffspunkt vermutet man im Zellkern,dem genetischen Apparat der Zelle lokalisiert.[14]Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht erstens die Tatsache,daß Tumorzellen ihre neoplastischen Eigenschaften auf ihre jeweiligen Tochterzellen weitergeben.Dafür zeichnet in letzter Instanz das genetische Material verantwortlich.[15]Zweitens zeigten vielerlei Experimente,daß Carzinogene sich unter anderem an die Substanzen des Zellkerns binden,daß Strahlung auch im Zellkern zu Strukturänderungen führt,und schließlich wurde das Material onkogener Viren im Zellkern gefunden.[16]

1.3 Mutationstheorie des Krebses

Wie hätte man sich aber den genaueren Mechanismus der malignen Transformation im Zellkern zu erklären?Die einleuchtendste Vorstellung davon vermittelt die auf WHITMAN (1919) und K.H.BAUER (1928) zurückgehende "Mutationstheorie".[17]
Unter allen Krebstheorien ist sie die weithin gängigste,und das hat seine Gründe wohl vor allem darin,daß diese Theorie - oder eigentlich besser:Hypothese - sich zum einen auf bereits länger bekannte Beobachtungen stützte und schon erforschte Lebensmechanismen einbezog,und daß andererseits eine Vielzahl der in der Zwischenzeit gewonnenen neueren Erkenntnisse sich in dieses Konzept einfügen läßt.

Zur Darstellung dieser Mutationstheorie erscheint es sinnvoll, auf scheinbar "Triviales" zurückzukommen: Die verschiedenartigen Zellen des Körpers,aus denen Gewebe und Organe zusammengesetzt sind,bestehen bekanntlich aus dem Zellkern mit den Chromosomen und aus dem umliegenden Cytoplasma.Das Cytoplasma als Ort der vielfältigen Energie- und Stoffwechselvorgänge soll hier weitgehend außer Betracht gelassen werden,im folgenden geht es um den Zellkern als der steuernden Zentrale der Baueinheit Zelle.Die "Schaltzentrale" selbst setzt sich aus den Chromosomen,den Trägern der Erbanlagen,zusammen.Die stoffliche Analyse der Chromosomen ergab ein zunächst verblüffendes Resultat: Man fand nur sechs verschiedene "Untereinheiten",nämlich ein bestimmtes Kohlenhydrat (Desoxyribose),Phosphorsäure und vier verschiedene organische Basen,die zu Riesenmolekülen,zur Desoxyribonucleinsäure (DNS),zusammengesetzt sind.Als Gerüst dient eine Kette,die alternierend aus der Kohlenhydrat-Einheit und der Phosphorsäure aufgebaut ist.An den Kohlenhydratbaustein ist jeweils eine der vier verschiedenen Basen gebunden.In jedem Chromosom sind jeweils zwei dieser Riesenmoleküle zu einem Doppelstrang mit bestimmten Querverbindungen über die Basenbausteine angeordnet.Unter den Basen sind nun aber nur zwei "Paarbildungen" möglich,jeder der beiden Basenpartner eines Paars kann mit den restlichen zwei Basen keine Verbindungen eingehen. Da nur mit dem komplementären Basenbaustein eine Querverbindung

möglich ist,wird die Basenfolge der einen Kette durch die andere festgelegt,sie stellt gewissermaßen das "Negativ" dar.
Es erschien zunächst unvorstellbar,daß diese scheinbar so einfach zusammengesetzte Struktur letztlich für die ganze Vielfalt der biologischen Erscheinungen und Vorgänge verantwortlich sein könnte.Die Lösung dieses Rätsels brachten die Erkenntnisse von WATSON und CRICK[18]:Die Aufeinanderfolge der Basenbausteine in diesem Riesenmolekül stellte sich als das Entscheidende heraus. Die zunächst regellos erscheinende Reihenfolge im Einbau der vier verschiedenen Basen erwies sich als raffiniert verschlüsselte "Schrift",die entscheidende Untereinheit dieses "genetischen Codes" wurde in der jeweils spezifischen Basenbesetzung innerhalb eines Kettenabschnitts von drei aufeinanderfolgenden Basenpositionen erkannt.Theoretisch ergeben sich bei der beliebigen Verwendung von vier verschiedenen Basenbausteinen in drei aufeinanderfolgenden Positionen 4^3,das heißt 64 unterschiedliche Anordnungsmöglichkeiten.Diese 64 verschiedenen Möglichkeiten werden jedoch von der Natur nicht voll ausgeschöpft,mit Hilfe dieses genetischen Codes werden letztlich nur 2o verschiedene Informationen ausgedrückt.Damit allein wäre allerdings immer noch nicht das Rätsel um die immense Vielfalt der biologischen Erscheinungen gelöst,wenn nicht gleichzeitig die Rolle und der Aufbau der Eiweiße mitbetrachtet werden könnte: Die Proteine nehmen als Bestandteile der biologischen Systeme eine zentrale Rolle ein.Als Enzyme steuern sie die vielfältigen Stoffwechselvorgänge,als Strukturbausteine dienen sie dem Aufbau des Organismus.Diese zahlreichen voneinander verschiedenen Großmoleküle mit ihren unterschiedlichen Funktionen sind nun bekanntlich auch wieder aus gleichen Einzelbausteinen,nämlich 2o verschiedenen Aminosäuren,zusammengesetzt.Die Unterschiedlichkeit der Proteine kann demnach auch nur von der Häufigkeit der Verwendung der einzelnen Bausteine und ihrer Reihenfolge in der Gesamtstruktur herrühren.Die Anweisung für den richtigen Zusammenbau stammt nun eben aus dem Zellkern,der in seinem genetischen Code mit Hilfe der verschiedenen speziellen Drei-Basen-Folgen jeweils eine bestimmte der 2o verschiedenen Aminosäuren determiniert und in der Aufeinan-

derfolge verschiedener Drei-Basen-Einheiten auf dem DNS-Strang die Verwendung und Reihenfolge der Aminosäuren beim Aufbau der Proteine festlegt.
In diesen Riesenmolekülen DNS ist also der "Bauplan des Lebens" enthalten.Bei der Entstehung eines neuen Individuums verschmelzen die von mütterlicher und väterlicher Seite stammenden Erbanlagen zu einem neuen Zellkern.Beim Aufbau des Organismus und später bei seiner Erhaltung wird über die identische Reduplikation der Chromosomen vor jeder neuen Zellteilung dieser Bauplan an die entstehenden Tochterzellen weitergegeben.Zwischen den Teilungsphasen wird der Bauplan "abgelesen",und nach dieser Anweisung werden im Cytoplasma Proteine aufgebaut.Die identische Reduplikation vor der Zellteilung und die Ablesung der Baupläne erfolgt - nach dem Prinzip der Basenpaarung - jeweils unter Herstellung einer korrespondierenden Negativ-Form.

Es ist klar,daß das Funktionieren aller dieser Vorgänge einmal von der richtigen "Ablesung" der Information - der Herstellung einer exakten Kopie - abhängt,zum andern jedoch auch davon,daß an dem gespeicherten Bauplan absolut nichts verändert wird.Solcherlei Veränderungen sind jedoch möglich. Aus Tierexperimenten zum Beispiel weiß man seit längerer Zeit,daß Bestrahlung und bestimmte chemische Substanzen die Information in den Keimzellen der entsprechenden Tiere verändern können.[19] Bei den aus solchen veränderten Keimzellen hervorgegangenen Individuen konnte eine Reihe von bei dieser Art bisher nicht aufgetretenen Eigenschaften beobachtet werden,was sich auf die Produktion von in ihrer Struktur konstant veränderten einzelnen Enzymen zurückführen ließ,womit qualitative Veränderungen,meist jedoch einfach Minderung oder Ausfall der zugehörigen Funktion verbunden waren.Diese "Eigenschaften" wurden dann an die Nachkommen weitergegeben.
Diese als irreversible Änderung des Erbgutes interpretierten und mittlerweile als Veränderung der DNS,speziell der Basenfolge,verstandenen Beobachtungen wurden "Mutation" genannt.[2o] Mutationen wurden aber nicht nur im Experiment erzeugt,sie entstehen in der Natur immer wieder "spontan". Hier liegt auch die Erklärung für eine ganze Anzahl vererblicher Stoffwechselanoma-

lien des Menschen,die sich oft als schwere Erkrankungen manifestieren und die letztlich auf eine irgendwann bei Vorfahren aufgetretene Mutation in der DNS-Sequenz zurückgeführt werden müssen.

Mutationen sind als irreversible Veränderung der DNS jedoch nicht auf Keimzellen beschränkt,Mutation kann auch in Körperzellen beobachtet werden[21] und wird dann natürlich nicht auf die Nachkommen weitergegeben.Ein Vergleich zwischen dem Mutationsgeschehen und der malignen Entartung der Krebszellen zeigt nun bezüglich auslösender Ursachen und Folgeerscheinungen gewisse Parallelen auf:Beide Ereignisse lassen sich durch Bestrahlung,chemische Substanzen und auch Viren[22] herbeiführen,und beide Ereignisse haben irreversible Veränderung zur Folge,die auf sämtliche Tochterzellen weitergegeben wird. Von Röntgenstrahlen weiß man schon lange,daß sie mutagen,aber auch carcinogen wirken;und auch von einer Reihe chemischer Verbindungen ist sowohl starke Mutagenität als auch Karzinogenität nachgewiesen.[23]
Welche Art von "somatischer Mutation"[24] könnte jedoch die maligne Entartung in Gang setzen? Hier muß nun nochmals auf die Aufgaben des genetischen Apparates im Zellkern eingegangen werden:Weiter oben wurde auf die große Bedeutung der DNS als "Bauplan" für die verschiedenen Proteine hingewiesen.Hiermit ist die Funktion der DNS jedoch bei weitem nicht voll erfaßt: Neben der Anweisung,<u>was</u> produziert werden soll,muß notwendigerweise auch ein Mechanismus existieren,der bestimmt,<u>wann</u> und <u>wieviel</u> produziert werden soll.[25] JACOB und MONOD entwickelten eine Theorie,die am Beispiel der Regulation von Enzym-Produktion bei bestimmten Bakterien eine Erklärung liefert:Nach dieser Theorie gibt es - etwas vereinfachend dargestellt - neben dem jeweiligen "Struktur-Gen",dem eigentlichen Bauplan für das im Cytoplasma anzufertigende Protein,ein zugehöriges sogenanntes "Regulator-Gen",das eine spezifische Substanz,den "Repressor" determiniert.Dieser Repressor besitzt eine doppelte Spezifität:Er ist spezifisch für den Bereich des Struktur-Gens,dessen Ablesung er blockieren kann, und er ist spezifisch für den "Enzym-Induktor",das heißt die

Substanz,die in die Zelle aufgenommen wurde und durch das Enzym verarbeitet werden soll.[26] Ist Substrat,das heißt zu verarbeitende Substanz in der Zelle vorhanden,würde sich der Repressor demnach mit dem Substrat verbinden und die Blockierung des Struktur-Gens würde aufgehoben,die Enzym-Synthese käme in Gang.Während der Umsetzung des Substrats würde neuer Repressor von dem Regulator-Gen nachgeliefert,der schließlich das Struktur-Gen mit der Bauanweisung für das Enzym wieder blockiert. Dieser Regelmechanismus und denkbare Varianten könnten das Modell für sämtliche Regelungen der biologischen Vorgänge abgeben,und zwar nicht nur innerhalb der einzelnen Zelle,sondern auch in den Wechselbeziehungen der vielen Billionen Zellen des Körpers untereinander:
Die gesamte Entwicklung von der befruchteten Eizelle über die Embryonalperiode bis hin zum erwachsenen Individuum,sowie die Konstanterhaltung des ausgereiften Organismus müssen als Programm im Zellkern vermutet werden.Zellteilungsvorgänge spielen bei all diesen Prozessen eine bedeutende Rolle - für die Entwicklung des Organismus versteht sich dies von selbst,jedoch auch im erwachsenen Individuum erreichen sie enorme Ausmaße.So werden innerhalb von Tagen die gesamten Zellen des Darmepithels durch neue ersetzt[27],innerhalb von 12o Tagen wird die gesamte Population der roten Blutzellen einmal erneuert,das heißt etwa $1o^{13}$ Zellen gehen zugrunde und werden durch exakt gleichviel neugebildete ersetzt,denn die Gesamtzahl bleibt - von geringen Schwankungen abgesehen - konstant.[28] "Verbrauch" und Nachschub von Zellen müssen daher außergewöhnlich präzise aufeinander abgestimmt sein,was überhaupt für alle Gewebe gilt.

Diese präzise Regulation der Zellteilung ist demnach als eine der für den Organismus bedeutendsten Aufgaben der DNS anzusehen.Es liegt nahe - in Analogie zu den Vorstellungen von der Regulation der Enzymsynthese -,auch bei der Regulation der Zellteilungsrate von der Existenz von DNS-Bezirken auszugehen, die für diese Funktion speziell determiniert sind.Und diese Bezirke könnten schließlich wie andere DNS-Bereiche auch dem Einfluß von Mutationen unterliegen.
Die irreversible Störung der "wachstumsregulierenden Partien"

der DNS wäre demnach für die Umwandlung einer beliebigen normalen Körperzelle in eine Krebszelle verantwortlich,von der die unkoordinierten Zellteilungen mit deren bösartigen Folgeerscheinungen ihren Ausgang nehmen. Dies ist das - durch zahlreiche neuere Erkenntnisse ergänzte - Konzept der "fast denknotwendigen"[29] Mutationstheorie des Krebses.

"Die Existenz schwacher karzinogener (oder jetzt im obigen Sinne verstanden:"mutagener"!) Einwirkungen in der Umwelt des Menschen,angefangen von der Höhenstrahlung bis zur Aufnahme chemischer Karzinogene,legt die Vermutung nahe,daß fast jeder Mensch im Laufe seines Lebens einer Summe kleinster karzinogener Einwirkungen unterliegt."[30] Nach den bei Tieren vorliegenden Befunden ist auch beim Menschen mit dem Nachweis von Virus-Einflüssen noch zu rechnen."BURNET ist aufgrund genetischer Überlegungen zu dem Schluß gelangt,daß in großen,multizellulären Organismen wie dem des Menschen,der sich aus etwa 10^{14} sich immer wieder teilenden Zellen zusammensetzt,täglich Millionen von Fehlermöglichkeiten und Mutationen auftreten können."[31] Danach rückt auch die Vorstellung in den Bereich einer gewissen Wahrscheinlichkeit,daß die maligne Entartung irgend welcher Zellen des Körpers ein ziemlich häufiges Ereignis darstellt.[32] Im Lichte dieser Betrachtungsweise erscheint es verwunderlich,daß sich maligne Neoplasien nicht noch häufiger als Erkrankungen manifestieren.

Ist demnach irgend ein Mechanismus von Seiten des Körpers anzunehmen,der im Regelfall die Entwicklung von solchen entarteten Zellen zu immer größeren Ansammlungen verhindern könnte? Und gibt es konkrete Beobachtungen,die eine solche Vermutung rechtfertigen lassen? Solche Beobachtungen sind tatsächlich vorhanden,und sie weisen in ihrer Gesamtheit auf ein Organsystem hin,das schon längst als unbedingt notwendig für die Gesunderhaltung des Körpers erkannt worden ist,nämlich das Immunsystem:

1.4 Hinweise für eine Kontrollfunktion des Immunsystems gegenüber der malignen Entartung

Es konnten unter anderem folgende Tatsachen registriert werden:

1) Im Tumor selbst[33] und an der Grenzzone von Geschwulst und gesundem Gewebe finden sich nicht selten Ansammlungen von spezifischen Zellen des Immunsystems.[34]

2) In einer Reihe von Fällen bildeten sich - bioptisch gesicherte - Tumoren spontan vollständig zurück.[35]

3) Im Körper verbliebene Reste von nur noch unvollständig operablen Tumoren können mitunter stationär bleiben oder gehen zurück.[36]

4) Vollständige spontane Remission bereits vorhandener Metastasen im Anschluß an die Entfernung des Primärtumors ist ebenfalls berichtet.[37]

5) Die Lymphknoten als nachgeschaltete immunologische Überwachungsstellen des zugehörigen Lymphabflußgebietes zeigten bei Tumorbefall dieses Areals häufiger einen Aktivitätsgrad ähnlich dem einer gewöhnlichen immunologischen Stimulation durch bakterielle und virale Krankheitserreger.[38]

6) Zur Entstehung einer einzigen Metastase ist normalerweise offenbar eine große Zahl im Laufe der Zeit vom Primärtumor losgelöster und im Körper verbreiteter Zellen notwendig.[39]

7) Auch die bei Radikaloperation von Tumoren nicht selten unvermeidbare Ausschüttung von außerordentlich vielen neoplastischen Zellen in die Blutbahn zieht keineswegs die unbedingte Folge der Metastasenbildung nach sich.[40]

8) Vergleiche der Krebshäufigkeit ergaben für Patienten mit angeborenen Defekten im Immunsystem eine signifikant erhöhte Erkrankungsrate gegenüber der Durchschnittsbevölkerung.[41]

9) Patienten,die im Gefolge einer Organtransplantation zur Verhütung der immunologischen Transplantatabstoßung permanent immunsuppressiv behandelt wurden,zeigten ein nachgewiesenermaßen häufigeres Auftreten von Neoplasmen.[42]

1o) Im Tierexperiment zog die Applikation von Cytostatika ein häufigeres Auftreten von Geschwülsten nach sich.Neben der carzinogenen Wirkung dieser Substanzen wurde zusätzlich die knochenmarksschädigende immunsuppressive Wirkung dieser Agentien dafür verantwortlich gemacht.[43] Das beim Menschen immer wieder beobachtete Hinzutreten weiterer neoplastischer Erkrankungen unter cytostatischer Krebstherapie findet hierin möglicherweise seine Ursache.

Großangelegte,kontrollierte Tierversuche haben weitere relevante Daten geliefert:

1) Die experimentelle Erzeugung von Immundefekten - zum Beispiel durch Thymektomie und "Anti-Lymphozyten-Serum" - förderte die Entstehung von Krebs sowie dessen Wachstum und Metastasierung.[44]

2) Tumor-Transplantationsexperimente haben gezeigt,daß das Immunsystem zur Entwicklung einer Tumor-Abwehr fähig ist. Voraussetzung für derlei Versuche war aber zunächst,daß die in der Regel bei Transplantation von normalem Gewebe zwischen verschiedenen Individuen auftretenden immunologischen Abstoßungsreaktionen ausgeschlossen werden konnten.Dies gelang durch die Verwendung syngener,das heißt nach Inzucht weitgehend erbgleich erhaltener Tierstämme.Nachdem in einem einzelnen Tier eines solchen Stammes ein Tumor erzeugt worden war,verpflanzte man Teile dieses Tumors in erbgleiche Tiere,wo sie anwuchsen und sich als Geschwulst weiterentwickelten.Nach operativer Entfernung dieser Geschwülste wurden die "geheilten" Tiere ein zweites Mal mit dem gleichen Ausgangstumor beimpft.Dieses zweite Mal aber wuchsen die Tumoren nicht mehr an - es waren offensichtlich Abwehrmechanismen in Gang gekommen,die das verhindern konnten.[45] Die in anderen Fällen durchgeführte Vorbehandlung mit abgetöteten Tumorzellen lieferte gleiche Resultate.[46]

3) Es gelang,die Resistenz gegenüber "syngenen" Tumorzellen durch Lymphozytentransfer von vorbehandelten Tieren an nicht behandelte zu übertragen.[47]

4) Bei Rückverpflanzung von lebenden Zellen eines zunächst herausoperierten Tumors auf dasselbe Tier entwickeln sich nur noch in einem kleineren Teil der entsprechenden Versuche Tumo-

ren.[48] Aus all diesen genannten Beobachtungen sowie zahlreichen weiteren auch in Zellkulturen gewonnenen Ergebnissen scheint zu folgen,daß der Rolle des Immunsystems ein bedeutendes Gewicht auch im Krebsgeschehen beizumessen ist.

1.5 Theorie der "immunologischen Überwachung"

Die Entdeckung der relevanten Prinzipien in der Organisation des Immunsystems nahm von dem schon viel länger bekannten Aspekt,dem Schutz vor Infektionskrankheit,ihren Ausgangspunkt. Als grundlegendste Eigenschaften des Immunsystems wurden offenbar die Unterscheidung zwischen "Selbst" und "Nichtselbst", das heißt zwischen normalen körpereigenen und fremden Strukturen,sowie das Vermögen,gegenüber diesen als fremd erkannten Strukturen gezielte Ausschaltungsreaktionen auszubilden.Diesen Zielen dienen eine Vielzahl aufeinander abgestimmter,sich ergänzender "Untersysteme".Die Bildung verschiedenster löslicher Abwehrstoffe (zum Beispiel Interferon,Komplementsystem) und die phagozytierenden und bakteriziden Eigenschaften bestimmter Zelltypen (unter anderem polymorphkernige Leukozyten;Monozyten),die auf noch nicht näher identifizierte phylogenetisch früh nachweisbare Erkennungsmechanismen zurückgehen[49],sind in ihrer Mehrheit gegenüber einem weiten Spektrum von Mikroorganismen wirksam und werden daher als "unspezifisches Abwehrsystem" zusammengefaßt.Die eigentliche "spezifische Immunantwort" aber mit ihrer Eigenschaft zur Ausbildung des "immunologischen Gedächtnisses" gegenüber bestimmten einzelnen Fremdstrukturen,die zu einer modifizierten,rascheren und exakteren Reaktion führt bei wiederholtem Kontakt,ist mit einem in den letzten Jahren immer weiter in den Vordergrund des Interesses gerückten Zellsystem verbunden,den Lymphozyten.
Die Lymphozyten sind befähigt,über ihre unterschiedlichen spezifischen Zelloberflächenstrukturen (Paratope) mit jeweils spezifischen komplementären Fremd-Strukturen (Epitope) in Kontakt zu treten und daraufhin gezielt gegenüber diesen einzelnen "antigenen" Strukturen zu reagieren,was in Zellteilungs-

vorgängen zur Vermehrung bezüglich ihres Paratops identischer Lymphozyten mit zum Teil unterschiedlichen Abwehrfunktionen und in der Produktion von spezifischen Antikörpern resultiert. "Das lymphatische System des Wirtsorganismus verfügt offenbar über eine ausgedehnte,genetisch festgelegte Sammlung von Paratopen,die ihn in die Lage versetzen,mit jedem denkbaren Epitop in Reaktion treten zu können."[50] Diese besonderen Eigenschaften der Lymphozyten erklären ihre Abwehrleistung gegenüber den zahlreichen Krankheitserregern.Zusammen mit der schon erwähnten Gedächtnisfunktion machen sie die Ausbildung von Immunität gegenüber wiederholter Infektion mit demselben Erreger verständlich. Genaugenommen wurde aber in der vorangegangenen Erläuterung bisher nur geklärt,wie die Lymphozyten auf die Vielfalt der möglichen verschiedenen Oberflächenstrukturen reagieren können,vernachlässigt wurde die Frage,wie sie dabei weiter zwischen zu eliminierenden fremden und den normalen eigenen Körperstrukturen unterscheiden.Es war zunächst schwer zu verstehen, weshalb der lymphatische Apparat fremd empfundenen Strukturen gegenüber regelmäßig mit einer Immunantwort reagiert,den genetisch festgelegten körpereigenen Strukturen gegenüber jedoch normalerweise tolerant bleibt. Dieses Problem ist auch bis heute noch nicht in seinen Einzelheiten als gelöst zu betrachten, der detaillierte Mechanismus ist nicht völlig durchschaut und bewiesen.Aufgrund zahlreicher Beobachtungen und experimentellen Befunde kann man aber annehmen,daß der Kontakt mit den körpereigenen Antigenen zu einem frühen Zeitpunkt der Embryonalentwicklung anstatt zu einer Proliferation zur Ausschaltung beziehungsweise permanenten Unterdrückung von den das jeweilige komplementäre Paratop aufweisenden Lymphozyten führt,und damit wäre eine gegen körpereigene Strukturen gerichtete Immunreaktion verhindert.[51]

Krebszellen gehen nun aber aus normalen Geweben des Körpers hervor,entstehen also aus natürlicherweise nicht als antigen empfundenen Strukturen.Um das Postulat von einer maßgeblichen Beteiligung des Immunsystems beim Krebsgeschehen zu erhärten, müßte sich nachweisen lassen,daß die maligne transformierten Zellen eben nicht mehr als körpereigen toleriert,sondern infol-

ge ihrer Entartung als "fremd" erkannt werden können. Der Nachweis "tumorspezifischer Antigene" wird damit zu einem entscheidenden Kriterium für die Richtigkeit der Annahme eines immunologischen Überwachungsmechanismus. Tumorspezifische Antigene konnten auch tatsächlich gefunden werden. Ihre Existenz ergab sich zunächst aus den oben schon erwähnten tierexperimentellen Beobachtungen bei der Transplantation syngener Tumoren. Die erkennbare Abwehr bei zweitem Kontakt ist strikt auf die Applikation desselben Tumormaterials begrenzt, also spezifisch. Diese Abwehr konnte durch alleinigen Transfer von Lymphozyten übertragen werden. Aus der Spezifität der Abwehr ließ sich folgern, daß verschiedene Tumoren in ihren antigenen Strukturen offenbar verschieden sind. Dabei spielt die Erzeugung durch die unterschiedliche Natur der Agentien (Strahlung, Chemikalien, Viren) eine entscheidende Rolle, weiterhin die jeweilige Strahlenart, das spezielle Carzinogen beziehungsweise das jeweilige bestimmte Virus. Detaillierte Untersuchungen ergaben darüberhinaus, daß zwar die durch das gleiche Virus verursachten Geschwülste unabhängig von ihrem Ausgangsgewebe[52] in ihrem Antigenmuster untereinander übereinstimmen, wohingegen die durch dasselbe Carzinogen wie auch die durch dieselbe Strahlung erzeugten Tumoren bereits bei gleichem Gewebeursprung verschiedene Antigene tragen[53].

Inzwischen ist durch in-vitro-Untersuchungen - zumindest für eine ganze Reihe von Tumoren - der Nachweis erbracht worden, daß auch bösartige Geschwülste des Menschen "tumorspezifische Antigene" aufweisen.[54] Eine wesentliche Voraussetzung für eine immunologische Interaktion mit Krebszellen scheint damit erfüllt.

Aber noch ein weiteres interessantes Indiz für einen generellen immunologischen Schutzmechanismus gegenüber entarteten Körperzellen wird angeführt: Es handelt sich um die im wesentlichen ebenfalls auf Lymphozytentätigkeit beruhenden "Transplantationsreaktionen", die die wünschenswerte, oft lebensrettende Verpflanzung von Organen einer Person auf eine andere in so erheblichem Maße behindert und die nur bei weitgehend identischen Gewebsantigenen einen dauerhaften Erfolg verspricht. Transplantationen sind nun aber sicher sehr künstliche Situationen, und man muß

sich daher fragen,welche physiologische Bedeutung der Entwicklung dieser - in zahllosen Experimenten untersuchten und klassifizierten - Reaktion beizumessen ist.[55] Nach HUMPHREY und WHITE "braucht man nach dem biologischen Sinn dieser Reaktion nicht lange zu suchen.Die fremden Zellen,auf die es .... ankommt,sind natürlich nicht die durch chirurgische Eingriffe eingeschleppten,sondern fehlentwickelte autochthone Zellen (potentielle Tumorzellen eingeschlossen),die als Ergebnis einer somatischen Mutation .... entstanden sind."[56]

Aus der Vielzahl der Hinweise in den weiter vorne zusammengestellten Beobachtungen,aus dem Nachweis von "tumorspezifischen Antigenen",aus der speziellen Interpretation der Transplantationsrektionen und den Überlegungen zur Häufigkeit mutagener, speziell:carzinogener,Ereignisse läßt sich schließlich die Hypothese aufstellen von einer zweiten neben der Infektionsabwehr bedeutenden Aufgabe des Immunsystems: der Abwehrfunktion im Krebsgeschehen.[57] "Die Idee einer immunologischen Überwachung wurde erstmals 1909 von Paul Ehrlich formuliert.Er ging von der Annahme aus,daß bei der embryonalen und postembryonalen Entwicklung im Organismus Defekte auftreten,die zu Tumorzellen führen könnten,so daß eine Schutzwirkung vorhanden sein muß,die ein ständiges Entstehen von Tumoren verhindert.Das Konzept der immunologischen Überwachung wurde 1957 und in den folgenden Jahren von M.BURNET entworfen.Er kam zu der Schlußfolgerung,daß sich das Immunsystem bei Vertebraten zum Schutz der Integrität des Organismus gegen innere (Tumorzellen) und äußere Feinde (Infektionserreger) entwickelt hat."[58]

1.6. Verbindung von Mutationstheorie und Hypothese der immunologischen Überwachung

Mit der "Mutationstheorie" der malignen Neoplasien und dem Konzept von der "immunologischen Überwachung" sind weithin diskutierte Hypothesen genannt.Wie hätte man sich nun aber die exakte Beziehung zwischen diesen - hypothetischen - Vorgängen zu

denken? Oder konkreter: Was hat das nachgewiesene Auftreten "tumorspezifischer Antigene" mit der angenommenen Mutation von wachstumsregulierenden DNS-Strukturen zu tun?
Während die Gedankengebäude der Mutationstheorie und der immunologischen Überwachung sich einzeln noch auf zahlreiche Beobachtungen und Experimente stützen können,gerät der Versuch der Verbindung beider Hypothesen zwangsläufig weit auf das Gebiet der Spekulation. Bevor einige sich ergebende spekulative Möglichkeiten dargestellt werden,bedarf es bezüglich bestimmter Phänomene einer weiteren Beschäftigung: So erscheint es sinnvoll,zunächst die Beobachtung "tumorspezifischer Antigene" noch einmal eingehender zu interpretieren.Die Aktivitäten des spezifischen Immunapparates richten sich gegen die spezielle über die komplementäre Oberflächenstruktur der Lymphozyten erfaßbare Beschaffenheit von fremden molekularen Substanzen und von größeren Einheiten,wie sie Mikroorganismen und als fremd erkannte Zellen darstellen.Die Interaktion mit den größeren Einheiten erfolgt dabei grundsätzlich an der diese Einheiten begrenzenden Oberfläche beziehungsweise Zellmembran,erst bei teilweiser Zerstörung der Fremdorganismen werden weitere Fremdstrukturen frei und dem Immunsystem zugänglich.Einen solchen Angriff über die Zellmembran muß man demnach auch gegenüber Krebszellen in erster Linie in Betracht ziehen.[59] Wie kann man sich nun das Zustandekommen der gegenüber den normalen Körperzellen neuauftretenden tumorspezifischen antigenen Eigenschaften vorstellen? Theoretisch gibt es vier grundsätzliche Möglichkeiten: Einmal könnten tatsächlich neue Membranbausteine beziehungsweise Eigenschaften hinzukommen,zum zweiten gibt es die Möglichkeit,daß in bestimmtem Ausmaß veränderte Membranbausteine eingebaut werden,es könnte aber auch ein gänzlicher Verlust von normalen Bausteinen eintreten.Die vierte Möglichkeit besteht in der abnormen Anordnung von sonst im Vergleich mit Normalzellen qualitativ und quantitativ nicht veränderten Membranbestandteilen.[60]

Ein erstes spekulatives Modell zur Erklärung der Ursachen solcher Membranveränderungen sei im folgenden dargestellt:
Die Hypothese von den wachstums-,das heißt zellteilungsregulierenden DNS-Partien zur Konstanterhaltung der Gewebemasse,das

heißt zur bekannt präzisen Steuerung des physiologisch notwendigen Zellersatzes von "gealterten",funktionell "verbrauchten" oder etwa krankheitsgeschädigten Zellen schließt unabdingbar ein,daß den Zellteilungsregulationszentren in den einzelnen Zellen von außen Informationen über den Gesamtbestand entsprechender Zellen in der näheren und weiteren Umgebung zufließen. Aus Experimenten zur physiologischen Wachstumsregulation wurden zwei möglicherweise für alle Gewebe relevante Mechanismen bekannt[61]: die Wachstumshemmung durch "Chalone" genannte lösliche Substanzen,die von allen Zellen eines Gewebes produziert werden und mit Erreichen höherer Gesamkonzentrationen die Zellteilungsrate bremsen,zum anderen die "Kontaktinhibition" genannte Erscheinung,daß in Kulturen wachsende Zellen nur so lange Teilungsvorgänge zeigen,bis sie rundherum auf andere gestoßen sind und schließlich einen zusammenhängenden Zellrasen bilden - ein Mechanismus,der bei Versuchen mit Tumorzellen versagte. Zum Informationsfluß selbst noch ein Hinweis aus anderem Zusammenhang[62]: Die Wirkungsweise verschiedener Hormone des Körpers auf bestimmte Zielorgane ist wahrscheinlich auf die Bindung an spezifische Hormonrezeptoren in den Zellmembranen und die damit in mehreren Schritten einhergehende Aktivierung bestimmter Stoffwechselprozesse zurückzuführen.Vor allem nach den beiden zuletzt genannten Befunden scheint es angebracht,die Rolle der Zellmembranen nicht als zufällig zu passierendes Hindernis im Informationsfluß zu verstehen,es liegt näher,ihnen vielmehr eine "aktive" Position im ganzen Geschehen mit den Funktionen des Empfangs,Vorsortierens und der Weitergabe von Information auch in der hier diskutierten Wachstumsregulation beizumessen.

Bei Ausfall solcher hypothetischer Rezeptoren für die Chalone und die Kontaktinhibition könnte das eigentliche Zellteilungszentrum im Zellkern keine hemmenden Informationen mehr erhalten.[63] Der irreversible und auch auf die Tochterzellen weitergegebene Rezeptordefekt kann wieder mit der Mutationstheorie in Einklang gebracht werden:Mutiert wäre hier entweder die Anweisung für Aufbau,Produktionsrate oder Einbau des Membranrezeptors,eines im erweiterten Sinne zu den "wachstumsregulie-

renden DNS-Partien" zugehörigen Bestandteils. Mit der Mutation dieses Rezeptors wäre nun aber auch die vom Immunsystem erkennbare Strukturveränderung der Zellmembran erklärt.

Zwei weitere spekulative Modelle gehen von einem bisher noch nicht diskutierten zusätzlichen Phänomen der malignen Entartung aus,der "Entdifferenzierung": Bei allen bösartigen Tumoren beobachtet man in mehr oder weniger großem Ausmaß Abweichungen in der Zellmorphologie und - gegenüber dem normalen Ausgangsgewebe - Mängel in den speziellen Funktions- und Syntheseleistungen.[64] Die Ursache der Entdifferenzierung ist letztlich noch genauso wenig abgeklärt wie die Ursache der unkoordinierten Zellteilungen selbst.
Eine Erklärung für die Entdifferenzierung der Krebszelle läßt sich möglicherweise aus der Beobachtung herleiten,daß in normalen Zellen während der Zellteilung selbst und bereits in der vorangehenden Verdoppelungsphase der DNS die Ablesung von Information für die Proteinsynthese weitgehend unterdrückt wird.[65] Die simple Schlußfolgerung könnte lauten,daß in neoplastischen Zellen in engem Zusammenhang mit der unkoordinierten Zellvermehrung auch die Unterdrückung der synthetischen Funktionen aufrecht erhalten wird.Es ist vorstellbar,daß die fast obligat beobachtete Beeinträchtigung der speziellen Syntheseleistungen auch die morphologischen und funktionellen Eigenschaften der Zellmembran in Mitleidenschaft zieht[66],womit eine weitere Version für ein mögliches Eingreifen des Immunsystems gegeben ist.

Das Phänomen der Entdifferenzierung wird auch berücksichtigt durch das besonders interessante dritte Modell,was abschließend vorgestellt werden soll. Dazu muß nochmals auf die Rolle der DNS im Zellkern eingegangen werden: Es konnte lange Zeit nur vermutet werden,daß das gesamte Programm für die Entwicklung des Individuums und das Zusammenspiel im ausgereiften Organismus in den Zellkernen gespeichert vorliegt.Diese Vermutung ergab sich aus den Fakten,daß die Menge an DNS in allen Zellkernen (angefangen von der befruchteten Eizelle über die Embryonalzellen bis hin zu den spezialisierten Körperzellen exakt gleich groß ist,daß die Mengenverhältnisse der Basen in allen Kernen exakt übereinstimmen,und schließlich aus dem

gleichbleibenden Mechanismus der Zellteilung selbst mit seiner vorangehenden Verdopplung des Chromosomenmaterials.[67] Aus diesem immensen Programm wird in der spezialisierten Körperzelle, wie etwa einer Leber- oder Nierenzelle,nur ein jeweils für diese Organzelle spezifischer Bruchteil der Information abgelesen,der große "Rest" bleibt dagegen ständig "abgedeckt". Diese oft gebrauchte modellhafte Umschreibung darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen,daß der äußerst bedeutsame Mechanismus,der für diese Tatsache verantwortlich ist,noch völlig im dunkeln liegt.Es gibt die vage Vermutung,daß die im Zellkern gefundenen Eiweiße (Histone) mit diesem "Abdeckmechanismus" zu tun haben könnten[68].Man muß auch damit rechnen, daß in den Chromosomen über den entzifferten genetischen Code hinaus noch weitere "Verschlüsselungen" in der Anordnung von größeren DNS-Einheiten zueinander bestehen könnten.Irgend ein weitergehendes Konzept existiert bisher nicht.

Die Differenzierung der Zellen ist bei tierischen Organismen im allgemeinen ein nicht rückgängig zu machender Vorgang - ganz im Gegensatz zu den Verhältnissen bei pflanzlichen Systemen,wo die Möglichkeit einer Erzeugung von neuen ganzen Pflanzen etwa aus hochdifferenzierten Blattzellen keine ungewöhnliche Erfahrung darstellt.[69] Der experimentelle Nachweis,daß die differenzierte Zelle noch die gesamte Information speichert, ist jedoch auch bei Tieren gelungen[70]:Dabei wurden Zellkerne aus differenzierten Darmepithelzellen von Kaulquappen in durch Strahlung beziehungsweise Operation "entkernte" Froscheizellen verpflanzt,was zur normalen Entwicklung erwachsener Frösche führte.Die einschränkende Wirkung der Differenzierung auf die Informationsfreigabe der DNS konnte durch die Verpflanzung rückgängig gemacht werden,die ganze Information für sämtliche Zellarten und Differenzierungsschritte konnte wieder abgelesen werden,das spezielle "Abdeckmuster" des Darmepithelzellkerns war aufgehoben.

Dieser Befund liefert nun die Grundlage für die Annahme,daß Krebszellen durch unspezifische "Umprogrammierung" von normalen Körperzellen entstehen könnten.[71] Die krebserzeugenden Einflüsse wären demnach in der Lage,das spezielle "Abdeckmu-

ster" unkontrolliert zu verändern.Folgen eines solchen Angriffs wären die Abdeckung von bisher abgelesener und die Aufdeckung von bisher ruhender Information.Dieses veränderte Abdeckschema würde nun - wie das normale Repressionsmuster einer differenzierten Körperzelle - beim Zellteilungsvorgang an die Tochterzellen weitergegeben.

Man kann sich vorstellen,daß die Abdeckung von bisher offenen DNS-Partien zellteilungshemmende Regulationsstrukturen,Zellmembran determinierende Strukturen und eine Reihe weiterer Informationen außer Betrieb setzen würde.Die Folgen wären die bekannten Krebszelleigenschaften:unkoordinierte Zellteilungen,abweichende Zellmembranoberflächen,mangelhafte spezifische Syntheseleistungen beziehungsweise Funktionen.Und zwei weitere Krebszellphänomene ließen sich mit der Verschiebung des normalen Abdeckmusters erkären:das Wiederauftreten von embryonalen Eigenschaften[72],was sich zum Beispiel bei Leber- und Hodenkrebs in der Erscheinung von Produktion des "α-Foetoproteins"[73] zeigt,sowie die Synthese von organfremden Substanzen,die zum Beispiel bei Lungenkarzinom zur Ausschüttung von hormonähnlich wirkenden Eiweißsubstanzen führt[74].

Das Modell von der "Umprogrammierung" zur Krebszelle ist nun nicht mehr mit der geschilderten Mutationstheorie identisch. Während die klassische Mutationstheorie von einer Veränderung der DNS selbst ausgeht,handelt es sich bei der "Umprogrammierung" um einen Eingriff in das - bisher in seiner Natur nicht erforschte - "Abdeckmuster".Möglicherweise liegt hier aber nur ein vom vorläufigen Erkenntnisstand hergeleiteter scheinbarer Unterschied vor (bisher unbekannter übergreifender Code,siehe oben).Im Sinne der eigentlichen Interpretation der unkoordinierten Zellteilungen liegen "Umprogrammierung" und "Mutation" jedoch ohnehin nicht weit auseinander:Von beiden Vorgängen muß man erwarten,daß sie die zellteilungsregulierenden DNS-Partien der jeweiligen Körperzelle irreversibel ausschalten,der Defekt würde in beiden Fällen an die Tochterzellen weitergegeben.

Die der klassischen Theorie von der somatischen Mutation in gewisser Hinsicht ähnliche Hypothese von der umprogrammierten Zelle liefert mit ihrer Vorstellung vom gleichzeitigen Ent-

stehen unkoordinierten Wachstums und veränderter Zelloberfläche ein weiteres Modell,was die Verbindung zur Hypothese der "immunologischen Überwachung" möglich macht.

(Es sei hier angefügt,daß der nahe liegende Versuch bisher scheiterte,sowohl die Mutationstheorie als auch die Hypothese von der Umprogrammierung auf dem Wege der vorhin genannten Kernverpflanzung zu überprüfen:Das Problem dabei liegt schon in den experimentellen Erfahrungen mit der Verpflanzung normaler Zellkerne begründet - erwachsene Frösche waren nur dann zu erhalten, wenn die differenzierten Kerne aus frühen Kaulquappenstadien herstammten.Aus unbekannten Gründen gelang die Verpflanzung von Kernen späterer Entwicklungsstadien,also auch erwachsener Individuen,bisher nicht.Die Verwendung entarteter Zellen von erwachsenen Individuen ist daher nicht praktikabel.Andererseits war es bisher auch nicht möglich,in den Zellen früher Kaulquappenstadien eine maligne Transformation zu erreichen.Hinweise auf die Richtigkeit der Hypothesen von dem mutierten beziehungsweise umprogrammierten Zellkern sind jedoch nur dann zu erhalten,wenn man das Wiederauftreten oder Nichtauftreten derselben malignen Entartung bei neuen aus der Rekombination von Eizellplasma und Spenderkern entwickelten Individuen beobachten könnte.)[75]

1.7. Versagen der immunologischen Überwachung

In vorangehenden Darstellungen wurde die beobachtete Beteiligung des Immunsystems im Krebsgeschehen samt der Schlußfolgerung von einer normalerweise gegebenen Schutzfunktion des Immunsystems abgehandelt. Wie soll man sich nun erklären,daß trotz der angenommenen "immunologischen Überwachung" Tumoren in so vielen Fällen heranwachsen können und - von seltenen Ausnahmen abgesehen - unbehandelt immer zu einer Erkrankung mit tödlichem Ausgang werden?
Die bedeutendste Tatsache in diesem Zusammenhang ist wahrscheinlich die Entdeckung,daß eine sichere Immunabwehr im Rahmen der genannten Tumorzell-Transplantationsexperimente nur

bis zu einer kritischen Grenze von etwa 10^4 bis 10^6 injizierten Zellen gelang.[76] Dieser quantitative Aspekt legt es nahe - auf die realen Verhältnisse bei Entstehung und anfänglichem Wachstum eines Tumors übertragen - anzunehmen,daß die Chance zur erfolgreichen Beseitigung der neoplastischen Wucherung in der Regel nur in frühen Phasen gegeben ist.Eine zu späte oder ungenügende Reaktion des Immunsystems wäre demnach nicht mehr in der Lage,den "Vorsprung" der sich ständig anhäufenden malignen Zellen einzuholen.Diese Interpretation wird durch die Beobachtungen nahegelegt,daß zum einen Tumorträger nach Entfernung des Tumors sehr wohl gegen die eigenen neoplastischen Zellen immunisiert werden konnten,zum anderen aber auch in Tumorträgern sensibilisierte Lymphozyten schon vorgefunden wurden,die in vitro gegen die eigenen entarteten Zellen entsprechende Immunreaktionen ausbildeten,woraus geschlossen werden kann,daß trotz des in den meisten Fällen progressiven Tumorwachstums bei den Patienten keine totale immunologische Reaktionsunfähigkeit gegenüber den Tumorantigenen vorlag.[77] Auch die berichteten gelegentlichen Spontanremissionen und die oft beobachtete lymphozytäre Randreaktion weisen in diese Richtung.

Es bliebe jedoch zu klären,wodurch das Immunsystem an einer rechtzeitigen und ausreichenden Reaktion gehindert werden könnte:Eine Beeinträchtigung der "immunologischen Überwachung" könnte im Gefolge von (chronischen) Infektionen aufgetreten sein - die Erscheinung einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber weiteren Krankheitserregern ist bekannt[78].Vorübergehende oder anhaltende Verminderung in der Reaktionsfähigkeit des Immunapparates wird auch als Begleiterscheinung bestimmter nicht-infektiöser Krankheiten beobachtet.[79] Eine Reihe therapeutischer Maßnahmen (Pharmaka,Bestrahlung) kann die Immunabwehr ebenfalls in Mitleidenschaft ziehen. Blockierende Besetzung antigener Strukturen der neoplastischen Zellen durch körpereigene (Immun-) Faktoren könnte eine Rolle spielen.[80] Weitgehende Unklarheit besteht auch über die Stellung und mögliche Einflußnahme der erst in jüngerer Zeit entdeckten Subpopulation der "suppressorcells",die die Aktivität der anderen Lymphozyten zu unterdrükken vermag.[81] All diese genannten Vorstellungen,einschließlich

derjenigen von sich gegenseitig behindernden Immunmechanismen, sind in ihrer realen Bedeutung für das Krebsgeschehen längst noch nicht abgeklärt.
Gewichtige Fakten liefern jedoch die Beobachtungen bei Krebspatienten selbst: Zahlreiche mit den Aufgaben des Immunsystems in Zusammenhang zu stellende Befunde haben immer wieder Hinweise auf einen mehr oder weniger ausgedehnten Defekt der immunologischen Reaktionsfähigkeit erbracht.

Die vorangegangenen Betrachtungen zur Frage des Versagens der immunologischen Überwachung schließen das geschilderte Gesamtkonzept vom Auftreten der Krebserkrankungen ab. Zahlreiche Fakten haben zur Entwicklung seiner einzelnen Ideen geführt, viele nachträgliche Beobachtungen fügen sich in das vorgegebene Gedankengebäude ein. Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß es auch widersprüchliche Fakten gibt und eine Reihe von Fragen im Rahmen des geschilderten Konzepts unbeantwortet bleiben. Aber "Beobachtung ist stets Beobachtung im Licht von Theorien"[82] und so liegt denn auch mehr oder weniger das hier geschilderte Konzept mit seiner Vorstellung vom Einfluß des Immunsystems zahlreichen Bemühungen um die Anwendung einer immunologischen Krebstherapie zugrunde. Die Wiederherstellung beziehungsweise Stärkung der körpereigenen Abwehr bietet theoretisch die Möglichkeit der erwünschten selektiven Wirkung auf entartete Zellen. So versucht man etwa, die Immunabwehr spezifisch durch Impfung mit devitalisierten Tumorzellen zu steigern. Eine andere spezifische Methode ist zum Beispiel die Reinjektion körpereigener Lymphozyten nach extrakorporaler Stimulierung (Zellkulturen) gegenüber dem Tumormaterial. Weiter verbreitet sind die Versuche einer unspezifischeren Immuntherapie zur Erhöhung des allgemeinen Reaktionsniveaus, etwa durch Impfungen mit BCG (Bakterium Calmette-Guérin; gezüchtet zur Tuberkulose-Schutzimpfung). Größere technische Hindernisse vor allem bei der Entwicklung einer spezifischen Immuntherapie und die bisher mangelhafte Kenntnis von den zugrundeliegenden Mechanismen besonders auf dem Gebiet der unspezifischen Stimulation machen es verständlich, daß sich all diese Methoden noch mehr oder weni-

ger im experimentellen Stadium befinden - generelle Schlußfolgerungen lassen sich aus den bisher vorliegenden Ergebnissen noch nicht ziehen.

Zusätzliche Informationen über das Immunsystem sind daher wünschenswert.Hieraus erklären sich die zahlreichen Arbeiten,die sich mit der gezielten Einzelüberprüfung von Immunreaktionen und dem Versuch der Erhebung eines "immunologischen Status" bei Krebspatienten beschäftigen:Weitere Aussagen über den Funktionszustand des Immunsystems bei bestimmten Neoplasien sollen gewonnen,Art und Umfang von Defekten sollen näher aufgeklärt werden.Von besonderem Interesse ist auch die Frage,ob der Immunstatus Informationen zur prognostischen Einschätzung der Krankheit liefert.Schließlich ergeben sich aus derartigen Untersuchungen auch Voraussetzungen für Testsysteme zur verlaufskontrollierten Immuntherapie.
Die vorliegende Arbeit will - mit dem genannten Konzept im Hintergrund - hier durch spezielle Untersuchungen bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie,zwei von Zellen des Immunsystems selbst ausgehenden Neoplasien,einen Beitrag leisten.Bei der Auswahl der zu untersuchenden Teilfunktionen aus dem Gesamtspektrum des Immunsystems war der Gedanke maßgeblich,möglichst Zell- beziehungsweise Funktionsbereiche einzubeziehen,die nach bisherigem Wissen eng mit der Krebszellabwehr assoziiert sind.Im folgenden wird daher nochmals detaillierter auf den lymphozytären Apparat und seine bekannten Funktionen eingegangen.

2. SPEZIELLER TEIL: HAUTTESTUNG VON T-LYMPHOZYTEN-VERMITTELTEN ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN BEI MULTIPLEM MYELOM UND CHRONISCHER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE

2.1 Die spezielle Rolle der T-Lymphozyten

Die Reaktion des Immunsystems gegenüber als körperfremd erkannten Strukturen besteht - wie schon weiter oben angesprochen - aus einem überaus komplexen Zusammenspiel unspezifischer und spezifischer Zellsysteme sowie ihrer löslichen Produkte.Die Frage,welche Teilfunktionen als die für eine Krebsabwehr zuständigen anzusehen sind,kann daher so ausschließlich nicht beantwortet werden. Die verschiedenen schon genannten Beobachtungen wiesen aber allesamt auf die wesentliche Bedeutung des lymphatischen Apparates hin,auf die spezifische Immunabwehr also. Neben Hinweisen wie der vorgefundenen lymphozytären Randreaktion sowie der Reaktion in den entsprechenden Lymphknoten sind es vor allem die Experimente einer allein mit immunisierten Lymphozyten übertragbaren Krebszellabwehr,die zu der weithin akzeptierten Einschätzung von den Lymphozyten als der für die Krebszellabwehr zuständigen Zellen führten.
Diese Eingrenzung läßt sich innerhalb der inhomogenen Gruppe der Lymphozyten noch weiter fortsetzen.Dazu soll kurz auf den grundlegenden Aufbau des Lymphapparates eingegangen werden:Die rein morphologisch nicht unterscheidbaren Lymphozyten lassen sich aufgrund weitergehender Untersuchungen in zwei funktionell und von ihrer Entwicklung her verschiedene Hauptgruppen unterteilen.Die vom Thymus in ihrer Reifung geprägten "T"-Lymphozyten leisten ihren Beitrag zur Immunantwort im wesentlichen beim direkten Kontakt mit dem Antigen,diese Reaktionsform wird "zellvermittelte Immunität" genannt.Die "B"-Lymphozyten dagegen sind verantwortlich für die Produktion und Sezernierung der löslichen Antikörper,die dann mit den Antigenen spezifisch reagieren, eine Immunfunktion,die als "humorale Immunität" bezeichnet wird. Die "B"-Lymphozyten unterstehen in ihrer Entwicklung bei Vögeln

einem speziellen lymphatischen Organ,der Bursa Fabricii,dessen Äquivalent bei den Säugern noch nicht sicher identifiziert ist. Der Kontakt mit Antigenen hat im allgemeinen nicht eine ausschließlich humorale oder ausschließlich zellvermittelte Immunantwort zur Folge.[83] Es wird jedoch oft beobachtet,daß die eine oder andere Komponente überwiegt.Bestimmte Immunphänomene lassen sich daher weitgehend auf humorale beziehungsweise andererseits hauptsächlich auf zellvermittelte Reaktionen zurückführen.Die Transplantat-Abstoßung zum Beispiel ist eine Reaktion, die weitgehend durch die zellvermittelte Immunität ausgelöst wird[84]:Diese Reaktion kann auch nur mit spezifisch sensibilisierten Lymphozyten,nicht jedoch durch zellfreies Serum auf andere Individuen übertragen werden.Die mögliche Interpretation der Transplantationsreaktion im Zusammenhang mit der Tumorabwehr wurde oben vorgestellt (siehe S.32).
Auch die Übertragung der Tumorimmunität in den bereits mehrfach erwähnten Experimenten (siehe S.28) geht auf Lymphozytentransfer zurück.Schließlich konnte durch in-vitro Experimente gezeigt werden,daß die Zerstörung von Tumorzellen in erster Linie durch die zelluläre Abwehr erfolgt[85]. Die Abwehr maligne entarteter Zellen wird nach dem bisherigen Stand der Erkenntnis daher allgemein als Aufgabe der T-Lymphozyten aufgefaßt.[86]
Die T-Lymphozyten,deren Vorläuferzellen - wie man annimmt - in der Keimentwicklung von den blutbildenden Organen Leber,Milz, Knochenmark in den Thymus einwandern,vermehren sich im Thymus und reifen dort,wie schon erwähnt,heran.[87] Sie verlassen als immunologisch kompetente T-Zellen dieses Organ,siedeln sich dann vorübergehend oder dauernd in bestimmten Regionen von Lymphknoten,Milz und weiteren sekundären lymphatischen Organen wie Knochenmark und Peyersche Plaques an[88],oder sie bleiben - unter zwischenzeitlicher Benutzung von Blut- und Lymphbahnen - in Zirkulation durch die Gewebe[89],wodurch zu jeder Zeit in allen Körperregionen T-Lymphozyten zur Verfügung stehen beziehungsweise bei Bedarf rasch nachgeliefert werden können.[90]
Im Gegensatz zur humoralen Immunantwort,die ihren Anfang regelmäßig in einem der peripheren lymphatischen Organe nimmt, können die zum Teil frei zirkulierenden T-Lymphozyten auch

außerhalb des lymphatischen Gewebes mit einem Antigen in Kontakt treten und eine zelluläre Immunreaktion auslösen.[91] Die immunkompetenten T-Lymphozyten sind mit antikörperähnlichen Oberflächenstrukturen (Paratopen) ausgerüstet,mit denen sie komplementäre Fremdstrukturen erkennen können (siehe S.29).Die genaue Natur des die spezifische Immunreaktion vermittelnden Oberflächenrezeptors ist noch ungeklärt.[92] Die Stimulation des T-Lymphozyten durch eine antigene Struktur führt über eine Serie von Zellteilungen zu einer Reihe von Tochterzellen mit identischen Paratopen.Diese Tochterzellen sind entweder Effektorzellen des Immunsystems oder dienen als Gedächtniszellen. Der Beitrag des T-Zellsystems zur eigentlichen Immunreaktion als Folge der erkannten Fremdstruktur wird zu einem wesentlichen Teil beim direkten Kontakt zwischen Effektorzelle und Antigen geleistet,eine Erweiterung der Wirkung wird durch die Abgabe löslicher Mediatorstoffe,der Lymphokine,erreicht.[93] Die raschere,intensivere und exaktere[94] Immunantwort bei wiederholtem Kontakt mit demselben Antigen erklärt man sich mit den Gedankengängen aus der Theorie der "klonalen Selektion"[95]:Danach reagieren bei einem Erstkontakt noch voneinander unterschiedliche Lymphozyten,die jeweils mehr oder weniger genau passende Paratopen tragen,mit dem antigenen Epitop.All diese Zellen werden zur Proliferation angeregt und bilden unter anderem langlebige Gedächtniszellen,die bei wiederholtem Kontakt mit dem Antigen wiederum proliferieren.[96]"Da nur einige wenige Zellen über genau passende Paratope verfügen,überwiegt mengenmäßig anfänglich zwar die Stimulation von Zellen mit ungenau passenden Paratopen.Zellen,die über Paratope mit hoher Affinität zum Epitop verfügen,gehen aber mit diesem eine festere Bindung ein und werden deshalb besonders wirksam und langdauernd stimuliert."[97] Diesen ganzen Vorgängen liegt erstens die Vermehrung von spezifischen reaktionsfähigen Zellen und zweitens das zusätzliche Überhandnehmen von Lymphozyten mit den exakter passenden Oberflächenstrukturen (darunter Effektorzellen und langlebige Gedächtniszellen) zugrunde,was die intensivere Reaktion bei wiederholtem Antigenkontakt erklären kann.

Die wesentliche Bedeutung der T-Lymphozyten-vermittelten Immunreaktionen bei

- der Abwehr gegenüber Viren, Pilzen und zahlreichen Bakterien,
- der Transplantatabstoßung und
- den zellulären Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber bestimmten Fremdstoffen

ist erkannt.[98] Die bereits ausführlich diskutierte Abwehr von neoplastischen Zellen wird als bedeutende weitere Reaktion in diese Aufzählung eingereiht.[99]

Unter den verschiedenartigen durch die T-Lymphozyten ausgelösten Gesamtfunktionen lassen sich folgende Einzelphänomene charakterisieren:

1) Die nach Antigenkontakt und Proliferation neben den eigentlichen Effektorzellen entstehenden Memory cells bilden die Voraussetzung für das immunologische Gedächtnis.

2) Zytotoxische beziehungsweise zytolytische Lymphozyten, sogenannte "killer-T-cells", können andere als fremd erkannte Zellen (zum Beispiel auch Tumorzellen[100]) abtöten. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht abgeklärt.[101]

3) Als "suppressor-cells" vermögen T-Lymphozyten die Immunantwort anderer immunkompetenter Zellen zu supprimieren, zum Beispiel die von B-Lymphozyten.[102] Die immunologische Reaktionsfähigkeit von T-Zell-Subpopulationen kann offenbar ebenfalls unterdrückt werden.[103] Der spezielle Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht näher bekannt.[104] Ebenso unklar ist bisher, welche Bedeutung dieser Regulation innerhalb des ganzen Systems zukommt.

4) Durch Antigenkontakt stimulierte T-Lymphozyten können lösliche Mediatorstoffe abgeben. Diese bisher nur zum Teil biochemisch charakterisierten sogenannten "Lymphokine" werden auf die spezifische Interaktion von Paratop und Epitop hin frei, ihre Wirkung ist aber unspezifisch. Die Lymphokine zeigen eine ganze Reihe verschiedener Effekte, die insgesamt zu einer Verstärkung der immunologischen Reaktion gegenüber dem Antigen führen: Unter anderem hemmen sie die Auswanderung von Zellen des unspezifischen Immunapparates (Makrophagen und Granu-

lozyten) aus dem Gebiet der spezifischen Immunreaktion,sie ziehen derartige Zellen aus der Blutbahn an[105] und erhöhen die Gefäßpermeabilität,sie regen Lymphozyten zur Proliferation an und vermögen Lymphozyten und Makrophagen in ihren Funktionen zu aktivieren.[106] Die Makrophagen in der näheren Umgebung können dadurch quasi-spezifisch gegen Antigene vorgehen,auch gegen Tumorzellen.[107]

5) Die B-Lymphozyten benötigen gegenüber den meisten Antigenen zur Auslösung einer Antikörperbildung die Mithilfe von T-Lymphozyten,sogenannten "helper-cells".Der Mechanismus,der der Kooperation zugrunde liegt,ist noch nicht geklärt.[108]

Aus dieser Darstellung geht hervor,daß die detaillierten Mechanismen der einzelnen T-Zell-Phänomene noch unbekannt sind.Bedeutungsvoller erscheint jedoch noch die weitgehend ungeklärte Frage,wie sich die genannten Phänomene:Infektionsabwehr,Transplantationsimmunität,zelluläre Überempfindlichkeitsreaktionen und Tumorabwehr im einzelnen aus den charakterisierten "Unterfunktionen" zusammensetzen.[109] Darüberhinaus ist bisher das grundlegende Problem nicht abgeklärt,ob aus einem bestimmten antigen-stimulierten Lymphozyten verschiedene Effektorzellen mit jeweils nur einer der genannten Einzeleigenschaften hervorgehen,ob die unterschiedlichen Funktionen verschiedenen schon vor Antigenkontakt dafür determinierten T-Zell-Subpopulationen zugeordnet werden müssen,oder ob ein und derselbe Lymphozyt mehrere Funktionen ausüben kann.[110]
Aus diesem Erkenntnisstand erklärt sich eine grundlegende Schwierigkeit bei der Planung von aussagekräftigen T-Zell-Testsystemen zur Erhebung eines "Immunstatus":Vom mangelhaft bekannten Hintergrund ausgehend kann bisher nicht exakt beurteilt werden,wie weit die Testung bestimmter einzelner Funktionen Rückschlüsse erlaubt auch auf die anderen Funktionen,einschließlich der zur Diskussion stehenden Krebsabwehr. Verschiedene Möglichkeiten zur Überprüfung von einzelnen T-Zellreaktionen werden im folgenden Abschnitt behandelt.

2.2. Möglichkeiten der Überprüfung von T-Lymphozyten-Funktionen

2.2.1. Tierexperimente und in-vitro-Testungen

Der Entwurf von Modellen zur Überprüfung einzelner T-Zell-Funktionen erscheint zunächst als relativ einfache Aufgabe,wenn man von den bekannten zellvermittelten Immunphänomenen ausgeht.Nun gelingt die Umsetzung einer Reihe von rein gedanklich naheliegenden Möglichkeiten zwar im speziellen Tierexperiment,die Übertragung auf ein beim Menschen anwendbares Testsystem ist jedoch in vielen Fällen aus medizinischen und technischen Gründen nicht gangbar: So ist es zum Beispiel nur im Rahmen der speziellen,künstlich geschaffenen Bedingungen des Tierexperiments (siehe S.28) möglich,die T-Zell-vermittelte Abwehrleistung gegenüber Tumorzellen direkt in vivo zu überprüfen.Abgesehen von den notwendigen Voraussetzungen,die bei einer Übertragung dieser Experimente auf den Menschen gar nicht gegeben sind,würden sich derartige "Testsysteme" ohnehin wegen ihrer Gefährlichkeit von selbst verbieten.
Die in-vivo Überprüfung weiterer T-Zell-Funktionen stößt auf ähnliche Probleme: Im Tierexperiment ist es durchaus möglich, die Abwehrleistung des T-Zell-Systems gegenüber Viren,Pilzen und Bakterien durch Applikation dieser pathogenen Agentien auf die Probe zu stellen.Auch die Fähigkeit zur Abstoßung von Fremdtransplantaten läßt sich im Tierexperiment ohne weiteres überprüfen. Es versteht sich,daß die "Überprüfung" mit pathogenen Mikroorganismen beim Menschen schon wegen ihrer Gefährlichkeit ausgeschlossen ist.Auch die Transplantationsreaktion kann wegen der unzumutbaren Belastung und dem technischen Aufwand in der Regel nicht als in-vivo-Testsystem dienen;in einzelnen Arbeiten hat man jedoch auch die Transplantatabstoßung zur Charakterisierung der Funktionsfähigkeit der zellulären Immunität beim Menschen herangezogen.[111]

Wegen der großen Problematik der in-vivo-Überprüfung von zellvermittelten Immunreaktionen wandte sich das Interesse der Un-

tersucher den Möglichkeiten einer adaequaten in-vitro-Testung zu. Zahlreiche solche Testsysteme sind mittlerweile entwickelt worden,mit deren Hilfe eine ganze Anzahl von Charakteristika und Funktionen der T-Lymphozyten einer Überprüfung zugänglich geworden sind.Einige der wichtigsten Methoden sollen im folgenden kurz geschildert werden:

- Wie bereits bekannt,sind die B- und T-Lymphozyten mit den rein morphologischen Kriterien der üblichen Routineuntersuchungen nicht zu unterscheiden.Mit speziellen in-vitro-Techniken wie etwa dem "Rosettentest"[112] gelingt eine weitergehende Differenzierung,so daß der jeweilige Anteil von B- und T-Lymphozyten bestimmt werden kann.Damit ist als eine wichtige Basisinformation die absolute Zahl der T-Lymphozyten (pro Volumeneinheit Blut) errechenbar. Diese speziellen Techniken gehen auf Unterschiede in der Oberflächenstruktur von B- und T-Lymphozyten zurück,die nichts mit den eigentlichen antigenspezifischen Paratopen zu tun haben.Beim Rosettentest wird zum Beispiel die Möglichkeit der selektiven Anlagerung von Schafserythrozyten an T-Zellen ausgenutzt.
- Im "Zytotoxizitätstest" (lymphocyte-mediated cytolysis,LMC) werden Lymphozyten zu Kulturen von Fremdzellen (beispielsweise auch zu kultivierten eigenen Tumorzellen) hinzugegeben.[113] Die Begutachtung der zellschädigenden Einwirkung der T-Lymphozyten kann zum Beispiel dadurch erfolgen,daß man die Freisetzung von radioaktiv markierten Substanzen mißt,die vor Beginn des Tests in die entsprechenden Zielzellen incorporiert worden waren.
- Die verschiedenen Varianten des "Lymphozytentransformationstests"[114] können reaktive Vorgänge (unter anderem zur Zellteilung führende Aktivitätssteigerungen) innerhalb der Lymphozyten-Population faßbar machen. So kann etwa die Reaktion gegenüber Transplantationsantigenen auf Fremdzellen untersucht werden,ein Beispiel dafür ist die Lymphozytenmischkultur (mixed lymphocyte culture,MLC).Fremdlymphozyten,die durch Spezialbehandlung[115] an der Ausbildung einer eigenen Reaktion gehindert werden,dienen dabei als Stimulans für die zu testenden Lymphozyten.-Auch die Antwortfähigkeit auf definierte Bakte-

rien-,Hautpilz- und Virusantigene kann im Lymphozytentransformationstest untersucht werden. Außerdem ist es normalerweise möglich,durch bestimmte Stimulantien wie Phytohämagglutinin (PHA),ein Pflanzenextrakt,eine "unspezifische" Transformation der Lymphozyten anzuregen.[116] Die jeweilige Aktivitätsbeurteilung erfolgt zum Beispiel über die Messung des Einbaus von radioaktiv markierter Substanz bei der durch die Stimulation ausgelösten DNS-Synthese.[117]

- Spezielle Eigenschaften der von den Lymphozyten sezernierten Lymphokine (siehe S.45),wie etwa die Hemmung der Makrophagenauswanderung,werden in anderen Lymphozytentestsystemen ausgenutzt.Die auf eine spezifische Interaktion von Lymphozyt und Antigen (zum Beispiel auch möglich:Tumorzellen[118]) gebildete lösliche Substanz hemmt die Auswanderung von Makrophagen aus der Umgebung der lymphozytenvermittelten Immunreaktion.Die an Testmakrophagen einfach zu beobachtende Auswanderungshemmung läßt Rückschlüsse auf eine nach Zugabe von Antigen und Lymphozyten erfolgte spezifische Immunreaktion zu.[119]

Alle diese in-vitro-Testsysteme haben den Vorteil,daß sie keine allzu belastenden Eingriffe in den Körper voraussetzen und vor allen Dingen frei von Neben- und Folgeerscheinungen sind,die bei in-vivo-Testung vorkommen könnten. Diese Methoden haben jedoch auch ihre Problematik:"....sie müssen unter Bedingungen durchgeführt werden,die den Anforderungen der Zellkultur genügen.Zudem lassen sich biologische Systeme oft nur beschränkt standardisieren ,und entsprechend schwanken die erhaltenen Resultate oft erheblich.Eine bestimmte in-vitro-Methode erfaßt unter Umständen nur einen einzigen Parameter,läßt aber andere, zur Beurteilung vielleicht wesentliche Gesichtspunkte unberücksichtigt.Die verwendeten Zellpopulationen (Milzzellen,Lymphknotenzellen,Peritonealzellen,periphere Leukozyten) sind in ihrer Zusammensetzung heterogen und lassen sich auch mit technisch anspruchsvollen Methoden der Zelltrennung höchstens unvollkommen in funktionell einheitliche Subpopulationen auftrennen.Diese Erschwernisse sind bei der Beurteilung der zum Nachweis einer zellulären Immunität zur Verfügung stehenden in-vitro-Methoden gebührend zu berücksichtigen."[120] Hinzu kommt,daß diese

Methoden eben wegen der erforderlichen speziellen Techniken nicht routinemäßig von jedem Labor durchgeführt werden können. Außerdem stellen diese Tests teilweise sehr aufwendige Maßnahmen dar.[121]
Diese Gesichtspunkte waren für eine ganze Reihe Untersucher mit ausschlaggebend,von einer in der bisherigen Abhandlung noch nicht erwähnten,relativ einfachen in-vivo-Methode Gebrauch zu machen,nämlich der Hauttestung.

2.2.2. Hauttestung von T-Lymphozyten-Funktionen

2.2.2.1. Vorbetrachtung: Hautteste als gebräuchliche Methode in der Allergie-Diagnostik

Hauttestungen sind besonders bekannt als effektives Hilfsmittel zur Diagnose von "allergischen Erkrankungen".Hauttests werden vor allem vom Dermatologen sehr häufig angewandt,wobei die verschiedenen Testverfahren nicht ausschließlich der Klinik vorbehalten sind,sondern wegen ihrer relativ einfachen Handhabung auch in der einzelnen Praxis zum Einsatz kommen.Die damit untersuchten allergischen Erkrankungen lassen sich vom Reaktionsablauf her in zwei große Gruppen einteilen:

Die eine Gruppe umfaßt die "Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp",als bekannte Erkrankungen seien Heuschnupfen,Asthma bronchiale und Urtikaria aufgeführt.Den genannten Krankheiten liegen Reaktionen des humoralen Immunsystems zugrunde,die durch bestimmte - auch normalerweise im Organismus vorkommende - Antikörper,nämlich Immunglobuline vom Typ IgE,vermittelt werden.Diese Antikörper haben die Eigenschaft,sich über einen vom eigentlichen Paratop verschiedenen Molekülanteil an bestimmte Rezeptoren der Zell-Membran von Mastzellen und basophilen Granulozyten zu binden.[122] Bei genetisch prädisponierten [123] Individuen löst nun die Aufnahme bestimmter Antigene (etwa Pollen,Hausstaub, Tierhaare oder bestimmte Nahrungsmittelbestandteile) die Bildung größerer Mengen von solchen IgE-Antikörpern aus.[124] Aufgrund

dieser spezifischen Antikörperbildung mit darauffolgender weitgehender Bindung an die genannten Zellarten,führt ein erneuter Kontakt mit dem gleichen "Allergen" innerhalb kurzer Frist zur Freigabe größerer Mengen von bestimmten Mediatoren aus den entsprechenden Zellen.Diese Mediatoren - darunter Histamin und Serotonin - führen zur Erweiterung und Permeabilitätssteigerung kleiner Blutgefäße mit nachfolgendem Ödem,zu erhöhter Sekretion der exokrinen Drüsen sowie zu Kontraktionen der glatten Muskulatur.[125] Hieraus erklären sich die innerhalb von 1o bis 2o Minuten[126] auftretenden charakteristischen Symptome der genannten Erkrankungen. Die physiologische Bedeutung des IgE ist immer noch unbekannt.[127] Rund 1o% der Bevölkerung leiden an Krankheitserscheinungen,die auf die geschilderte "Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp" zurückgehen.[128]
Die Aufgabe der Hauttestung ist es nun,unter den zahlreichen möglichen "Allergenen" dasjenige Antigen herauszufinden,was für die allergische Krankheitserscheinung im vorliegenden Einzelfall verantwortlich ist.Bei den Allergien vom Soforttyp wird so vorgegangen,daß eine Reihe von in Frage kommenden Substanzen in geringer Menge in die Haut eingebracht wird (Injektion beim Intradermaltest;vereinfachte,aber weniger empfindliche Methoden sind Ritz ("scratch")-Test und Stich("prick")-Test[129]). Hat sich unter den probeweise applizierten Antigenen das die Allergie auslösende befunden,so wird die Haut an der entsprechenden Stelle in kurzer Zeit mit den charakteristischen Erscheinungen Rötung,Quaddelbildung und Juckreiz reagieren.[13o] Die Allergen-Diagnostik bei einer Urtikaria besteht daher im Grunde in einer willkürlich vorgenommenen Provokation am selben Organ.Bei Rhinitis allergica und Asthma dagegen ist die Haut als ein gut zugängliches und leicht zu beobachtendes Provokationsorgan zu verstehen,in dem ausgehend von der allergischen Sensibilisierung in anderen Organen ebenfalls spezifische IgE-Antikörper deponiert werden[131],ohne daß es durch diesen Vorgang allein dort auch zu Krankheitserscheinungen gekommen ist. Als Entdecker von solchen Hautproben gilt BLACKLEY,1873.[132]

In die zweite Gruppe der vom Dermatologen untersuchten Allergien werden die Kontaktekzeme als "Überempfindlichkeitsreaktion

vom Spättyp" eingeordnet.Solche Uberempfindlichkeitsreaktionen können - bei gegebener individueller "Disposition"[133]- durch wiederholten Hautkontakt mit bestimmten einfacheren chemischen Verbindungen (zum Beispiel einer Reihe von Farbstoffen,Metallen,Kosmetika,Medikamenten) ausgelöst werden.Diese relativ einfachen Moleküle sind allein zunächst nicht immunogen;erst durch ihre Eigenschaft,sich mit Proteinen in der Haut zu verbinden, werden aus den "Haptene" genannten Substanzen Vollantigene,die dann zu einer allergischen Sensibilisierung führen können.[134] Die allergischen Erscheinungen vom Spättyp beruhen auf zellulären,das heißt durch T-Lymphozyten vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe S.45).Mit entsprechenden spezifischen Paratopen ausgerüstete Lymphozyten werden durch Kontakt mit dem an Eiweiß gekoppelten Hapten sensibilisiert.Die Sensibilisierung spielt sich in größerem Ausmaß offensichtlich in den regionären Lymphknoten ab,die den entsprechenden Lymphabflußgebieten der Haut nachgeschaltet sind.[135] Die neugebildeten,das spezifische Paratop tragenden Lymphozyten verteilen sich im Organismus und führen damit zu einer universellen Reaktionsbereitschaft.[136] Kommt es nach Ablauf dieser Vorgänge an beliebiger Stelle erneut zum Hautkontakt mit dem Allergen,so werden zirkulierende spezifische Lymphozyten in dem entsprechenden Hautareal auf das Allergen treffen und dort innerhalb von 24 bis 48 Stunden[137] eine spezifische Immunantwort auslösen.Die typische entzündliche Reaktion ist charakterisiert durch perivaskuläre Anhäufung von Lymphozyten und Makrophagen,eine weitergehende Infiltration dieser Zellen in die antigenhaltigen Gewebspartien und nachfolgende Zerstörung dieser Gewebsformationen durch die immunkompetenten Zellen.[138] Die sezernierten Lymphokine tragen in bedeutendem Maße zu den Reaktionserscheinungen bei.[139] Aus all diesen Vorgängen resultiert das klinische Bild des Kontaktekzems.

Hauttestungen mit verschiedenen in Frage kommenden Substanzen tragen auch hier wieder zur Identifizierung des verantwortlichen Allergens bei.Im Unterschied zum Verfahren bei den vorher geschilderten allergischen Soforttyp-Reaktionen sind zur Diagnostik der Kontaktekzeme auslösenden zellvermittelten

Überempfindlichkeitsreaktionen jedoch - in Nachahmung des natürlichen Allergenkontaktes - Epikutantestungen gebräuchlich: Die einzelnen Testsubstanzen werden auf spezielle Testpflaster aufgetragen und damit auf die Haut aufgebracht.Wenn das für die allergische Erkrankung verantwortliche Allergen sich unter den Testsubstanzen befunden hat,wird das Kontaktekzem auf den entsprechenden kleinen Testbereich beschränkt reproduziert.Identifizierung des im individuellen Fall verantwortlichen Allergens durch umschriebenen und kontrollierten Provokationsversuch mit einer Reihe in Frage kommender Substanzen ist also auch das Prinzip dieses epikutanen Hauttests (Pflastertest,Läppchentest).

2.2.2.2. Hautteste als Methode zur Kontrolle von T-Lymphozyten-Funktionen

Bei der Überprüfung von Funktionen des Immunsystems,die im Zusammenhang mit dem Krebsgeschehen interessant sind,kann man nun ebenfalls das Mittel der Hauttestung heranziehen,wobei man sich teilweise zuvor geschilderter Prinzipien und Techniken bedient. So bleibt der grundsätzliche Gedanke gleich,nämlich bestimmte Reaktionen des Immunsystems in einem kontrollierten Test zu provozieren.
Während es jedoch bei der Allergiediagnostik darum geht,unter einer Reihe von Substanzen diejenige herauszufinden,die beim bestimmten individuell dazu disponierten Individuum pathologische Reaktionen auslöst,soll die Hauttestung zu der beabsichtigten Erhebung des "Immunstatus" überprüfen,ob die normale Funktionsfähigkeit des Immunsystems bei dem zu Testenden vorliegt,das heißt ob die Fähigkeit zur Ausbildung normaler,obligater Reaktionen des Immunsystems vorhanden ist. Die Ausführung solcher Hauttests hat demnach zur Voraussetzung,daß man von Substanzen Gebrauch machen kann,die bei allen gesunden Menschen - oder zumindest jeweils bei einer größeren Anzahl von ihnen - eine bestimmte,obligate Immunantwort auszulösen imstande sind,die an der Haut beobachtet werden kann. Die vorher ab-

gehandelte Allergendiagnostik kann hier natürlich nicht weiterhelfen,da die Substanzen aus ihrem gebräuchlichen Allergen-Sortiment eben nur bei einer Minderheit mit vorbestehender individueller Disposition zur Reaktion führen.Im übrigen könnte man mit der Gruppe von Allergenen,die Soforttyp-Reaktionen auslösen, ohnehin nur eine humorale (IgE-vermittelte) Immunantwort mit bisher unbekannter physiologischer Bedeutung hervorbringen.Die im Zusammenhang mit dem Krebsgeschehen bedeutsamen Immunfunktionen gehen jedoch - wie diskutiert - auf zelluläre,durch T-Lymphozyten vermittelte Reaktionen zurück,und speziell diese Reaktionen sollen ja überprüft werden.
Welche Substanzen kommen nun aber für diesen Zweck in Frage? Eine Lösung dieses Problems basiert auf Beobachtungen,die zunächst im Zusammenhang mit den Vorgängen bei der Tuberkulose gemacht worden sind: Robert KOCH stellte im Tierexperiment 189o fest,daß sich die Reaktivität des Organismus gegenüber einer Infektion mit virulenten Tuberkelbakterien vom ersten zum zweiten Kontakt in auffälliger Weise verändert.Nimmt man einige Zeit nach der Erstinfektion eine Zweitinfektion durch Injektion in die Haut vor,so bleibt dieser Infekt lokalisiert;lokale Rötung, Induration und gelegentliche Nekrose erreichen nach 24 bis 48 Stunden ein Maximum und heilen anschließend aus.Diese Reaktion kann nun nicht nur durch lebende,sondern auch durch abgetötete Tuberkelbakterien und ebensogut sogar allein durch die Injektion eines Bakterienextrakts hervorgerufen werden,wie Koch herausfand.Das in dem Extrakt enthaltene Tuberkuloprotein vermag die charakteristische Reaktion - "Tuberkulinreaktion" - auszulösen.[14o] Histologisch findet man bei dieser Erscheinung eine perivaskulär betonte Gewebsinfiltration von Lymphozyten und Makrophagen[141],die zugrunde liegende Immunantwort ist als typische T-Lymphozyten-vermittelte Immunreaktion erkannt,die sich aus schon besprochenen (siehe S.52) Einzelphänomenen zusammensetzt und die weitgehend Vorgängen gleicht,die sich auch beim Kontaktekzem abspielen (siehe S.52).[142]
Die Tuberkulin-Reaktion,als "Infektionsallergie" bezeichnet[143], wird neben den Kontaktekzemen als ein anderes klassisches Beispiel in die Gruppe der "zellvermittelten Überempfindlichkeits-

reaktionen vom Spättyp" eingeordnet.[144] Bei Individuen,die weder mit Tuberkelbakterien selbst noch mit dem entsprechenden Impfstoff (BCG,Bakterium Calmette-Guérin) jemals in Kontakt gekommen sind,löst Tuberkulin keine Reaktion aus.Bei Individuen dagegen,die an einer floriden Tuberkulose leiden,eine Infektion mit Tuberkelbakterien schon überstanden haben oder aber mit BCG geimpft worden sind,besteht eine zelluläre Überempfindlichkeit.[145] Der Tuberkulin-Test dient daher seit langem als diagnostisches Hilfsmittel bei der Tuberkuloseerkennung und Prophylaxe (BCG-Impfung bei tuberkulin-negativen Personen).[146] Zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen treten auch im Gefolge zahlreicher weiterer Infektionskrankheiten auf[147];Solche Reaktionen sind unter anderem bekannt bei durch Bakterien ausgelösten Krankheiten wie Streptokokken-Infektionen[148],Brucellose und Syphilis,bei Pilzerkrankungen durch Candida albicans und Trichophyton und bei Virusinfektionen wie zum Beispiel Mumps und Lymphogranuloma venereum[149]- die Aufzählung ließe sich aber noch erheblich erweitern.Von einer Reihe dieser Infektionserreger wurden entsprechende Testpräparationen entwickelt (abgetötete Erreger oder Proteinextrakte),die - analog zu den Verhältnissen bei der Tuberkulinreaktion - zu diagnostischen Zwecken Verwendung gefunden haben.[150]

Die Infektion mit den genannten Krankheitserregern geht also in der Regel mit der Entwicklung einer durch T-Lymphozyten vermittelten "Überempfindlichkeit" einher.[151] Eine Reihe der spezifischen Krankheitserscheinungen wie zum Beispiel die Gewebsschädigung bei Tuberkulose[152] oder Hautausschläge bei anderen Infektionen werden mit der Spättyp-Überempfindlichkeit in direkten Zusammenhang gebracht[153].

Die Regelmäßigkeit des Auftretens solcher zellvermittelter "Überempfindlichkeit" nach Infektion bietet nun die Möglichkeit,die entsprechenden Testsubstanzen auch zum Zwecke einer Überprüfung von T-Lymphozyten-Funktionen im Sinne der Erhebung eines "Immunstatus" einzusetzen.Das Interesse gilt in diesem Falle nicht mehr den einzelnen auslösenden Substanzen,sondern speziell dem T-Zell-abhängigen Vermögen zur Ausbildung der Reaktionen selbst. Entscheidendes Kriterium bei der Auswahl der

Testsubstanzen ist es,solche Antigene zu verwenden,die bei den zu Testenden mit gewisser höherer Wahrscheinlichkeit im bisherigen Leben schon zu einer Sensibilisierung geführt haben könnten[154],was heißt,daß von den entsprechenden Mikroorganismen eine weite natürliche Verbreitung bekannt sein sollte. Tuberkulin, Mumps-,Candida albicans-,Trichophyton- und Streptokokken-Antigene sind Substanzen,die daher öfter Verwendung finden.[155]
Die Hauttestung dieser Antigene wird - im Gegensatz zu den abweichenden Verhältnissen bei den ebenfalls Spättyp-Reaktionen auslösenden Kontaktallergenen (siehe S.53) - durch intradermale Injektion jeweils kleiner Mengen der einzelnen Stoffe vorgenommen.Bei positivem Testausfall ergibt sich im allgemeinen innerhalb von 24 bis 48 Stunden eine mehrere Millimeter im Durchmesser ausgedehnte Reaktion,die sich aus den Komponenten Rötung und Induration - basierend auf den entzündlichen Vorgängen durch Lymphokine und Zellinfiltration - zusammensetzt;seltener kommt es zu weitergehenden Erscheinungen wie Bläschenbildung und Ulceration. Im Unterschied zum Bild bei der epikutanen Allergentestung des Kontaktekzems bleiben die oberflächlichen Hautschichten meist intakt.Die Ursache sieht man nicht in prinzipiellen Unterschieden der Spättyp-Reaktionsmechanismen,sondern hauptsächlich in der Art der Antigenzufuhr.[156]

Eine eindeutig positive Reaktion gegenüber einer der genannten Testsubstanzen attestiert das intakte Vermögen der T-Lymphozyten,in einer entprechenden Überempfindlichkeitsreaktion zu antworten. Die Beurteilung negativen Testausfalls kann jedoch nur relativ sein: Die Möglichkeit,auf eine Testsubstanz zu reagieren,hängt eben - außer von der zu überprüfenden Funktionsfähigkeit der entsprechenden T-Lymphozyten - in jedem Fall von der Erfüllung der anderen wesentlichen Voraussetzung ab,nämlich daß vorher eine spezifische Sensibilisierung stattgefunden hat.Die Verwendung eines einzigen solchen Antigens ist wegen der fraglichen Wertung eines negativen Testausfalls beim einzelnen Individuum daher sehr problematisch,sie ist aber zum Zweck einer wissenschaftlichen Studie an einer bestimmten größeren Patientengruppe möglich,wobei man den Unterschied in der Häufigkeit positiver Reaktionen verwerten kann,der sich zu einem vergleich-

baren Normalkollektiv ergibt. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Testsubstanzen hat demgegenüber ihre Vorteile:Zum einen steigt natürlich die Wahrscheinlichkeit,bei einem Individuum aufgrund einer bestehenden Sensibilisierung eine Überempfindlichkeitsreaktion zu erhalten - ein normales Immunsystem vorausgesetzt -,mit der Verwendung mehrerer verschiedener Substanzen. Und je mehr Antigene verwendet werden,desto eher wird man dann auch damit rechnen können - wieder unter Annahme eines intakten Immunsystems -,an mehreren der Hautteststellen positive Reaktion vorzufinden.Die Beurteilung des individuellen Testausfalls wird damit erleichtert.Zum anderen wird eine allgemeinere Einschätzung der T-Lymphozyten-Reaktivität möglich,da man sich bei der Beurteilung nicht mehr ausschließlich auf ein bestimmtes Antigen mit möglicherweise vorhandenen speziellen Einflüssen stützen muß.

Die Anzahl der Testantigene muß jedoch aus praktischen Gründen ziemlich begrenzt bleiben.Die Problematik der Testung besteht daher,wenn auch vermindert,weiter: Ein bei Verwendung eines solchen Testsortiments überwiegend negativ ausgefallenes Ergebnis kann bedeuten,daß die Reaktivität der Testperson herabgesetzt ist.Das Ergebnis kann aber auch darauf beruhen,daß im Organismus nicht die vorausgesetzte Sensibilisierung vorhanden ist, weil der entsprechende Kontakt mit den Mikroorganismen nicht stattgefunden hat oder - was auch in Frage kommt - weil der Sensibilisierungszustand im Verlaufe der Zeit wieder verlorengegangen ist[157]. Um den Unsicherheitsfaktor der vorausgesetzten Sensibilisierung zu eliminieren,müßte man diese veränderte Reaktionslage vor der eigentlichen Testung selbst herbeiführen können.Dies ist möglich mit der altbekannten Imitation einer echten Infektion,nämlich der Impfung.Zu solch einer kontrollierten "Sensibilisierung" wurde zum Beispiel Brucella-Vakzine eingesetzt;nach einem bestimmten Zeitraum hat man dann die Fähigkeit zur Ausbildung der Überempfindlichkeitsreaktion geprüft.[158] Andere Impfstoffe können natürlich prinzipiell auch in einer solchen Untersuchung herangezogen werden,zum Beispiel Mumps-Vakzine oder BCG.Die geschilderte Reihenfolge der Maßnahmen ist - wenn auch mit anderer Zielsetzung - an sich keine neue Praxis:

Mit entsprechenden Tests auf Überempfindlichkeitsreaktionen kann überprüft werden,ob eine zum Zwecke des Infektionsschutzes vorgenommene Impfung "angegangen" ist.Die vorweggenommene kontrollierte Sensibilisierung würde zum Zwecke der Erhebung des Immunstatus eine gewichtige Verbesserung darstellen gegenüber der Unsicherheit der "auf Verdacht" hin unternommenen ausschließlichen Anwendung der Überempfindlichkeitstests.Hinzu kommt,daß mit den jeweiligen Testsubstanzen nur eine "Sekundärreaktion" sichtbar gemacht wird,das heißt,die Lymphozytenantwort ergibt sich aus einer durch den Sensibilisierungsvorgang bereits vorveränderten Reaktionslage.Die erfolgreiche Sensibilisierung mit dem Impfstoff eines weniger verbreiteten Krankheitserregers würde jedoch gleichzeitig bedeuten,daß auch die eigentliche "Induktion" des Sensibilisierungszustands ,das heißt die Fähigkeit zur Ausbildung des immunologischen Gedächtnisses sich bei der Überprüfung als intakt erwiesen hat.
Das beschriebene Vorgehen hat jedoch auch erhebliche Nachteile: Einerseits bedeutet es einen relativ großen Aufwand,entsprechende Impfstoffe zu reinen Testzwecken einzusetzen und die nötigen Impfverfahren durchzuführen.Andererseits kann man verschiedene Impfstoffe nur in ganz beschränktem Umfang gleichzeitig verwenden,die Beurteilung der zellvermittelten Reaktivität wird damit wieder auf einzelne oder wenige Antigene beschränkt.Außerdem ist zu beachten,daß die Anwendung der bekanntermaßen besonders wirksamen Lebendimpfstoffe bei immunologischer Abwehrschwäche nicht ohne Problematik ist[159]- und solche Defekte werden ja gerade bei den zu untersuchenden Personen vermutet.
Zusammenfassend läßt sich sagen,daß es einen möglichen und auch öfter eingeschlagenen Weg darstellt,zur Überprüfung von T-Lymphozyten-Funktionen Hautteste auf Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp vorzunehmen,die auf den Vorgängen bei der "infektiösen Allergie" beruhen.

Es existiert jedoch noch eine weitere Möglichkeit,mittels Hauttestung zellvermittelte Immunreaktionen zu überprüfen,eine Möglichkeit,die besonders in den letzten Jahren eine größere Ver-

breitung gefunden hat[160]: die Anwendung von 2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB; englisch:dinitrochlorobenzene). Es handelt sich dabei um eine einfach gebaute Substanz aus dem Bereich der Kontaktallergene,die ebenfalls T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen können,worauf bereits im entsprechenden Abschnitt eingegangen wurde (siehe S.52).Die Erkenntnis von der allergisierenden Eigenschaft des DNCB geht auf die Beschreibung entsprechender Kontaktekzeme beim Menschen durch WEDROFF und DOLGOFF,1927,zurück;weitere,tierexperimentelle Erforschung erfolgte besonders durch LANDSTEINER und Mitarbeiter.[161]

Wie schon angemerkt (siehe S.52),führen die verschiedenen Kontakt-Allergene im allgemeinen nur bei einer Minderheit der Individuen mit einer entsprechenden speziellen "Disposition" zur Spättyp-Allergie,und daher scheidet - was ebenfalls schon diskutiert wurde - die Möglichkeit aus,diese Allergene als allgemeine Testsubstanzen zur Beurteilung von T-Lymphozyten-Reaktionen einzusetzen.Die Verhältnisse beim DNCB liegen jedoch ganz anders,diese Substanz führt in einem ungewöhnlich hohen Prozentsatz zur Reaktion: aus zahlreichen Angaben kann man entnehmen,daß sich etwa 9o% aller Normalpersonen damit sensibilisieren lassen[162].Diesem besonderen Umstand zufolge kann das DNCB als Hauttestsubstanz für zellvermittelte Überempfindlichkeit herangezogen werden.Das Prinzip der Untersuchung besteht in der willkürlichen Induktion und dem anschließenden Nachweis eines DNCB-Kontaktekzems.

Im einzelnen geht man dabei folgendermaßen vor[163]: Zunächst wird eine höhere,zur Sensibilisierung ausreichende DNCB-Dosis in Aceton-Lösung epikutan appliziert.Bei den meisten gesunden Personen kommt es daraufhin zur "Allergisierung",die im Abschnitt über die Kontaktekzeme schon im einzelnen beschrieben wurde (siehe S.52):Bindung des Haptens an Proteine,spezifische immunologische Interaktion mit T-Lymphozyten vor allem in den Lymphknoten,sowie Vermehrung und nachfolgende Verbreitung von Lymphozyten,die spezifisch mit gebundenem DNCB reagieren können.[164] Daneben tritt innerhalb der ersten 24 Stunden,auf die Teststelle begrenzt,eine unspezifische Hautschädigung ein,die

auf zusätzliche "toxisch-irritative" Eigenschaften des DNCB zurückgeht.[165] Die Möglichkeit der Auslösung der eigentlichen Überempfindlichkeitsreaktionen setzt mit dem vierten bis fünften Tag ein.[166] Voll entwickelte Spättyp-Reaktionsfähigkeit erwartet man allgemein 14 Tage nach Applikation der Sensibilisierungsdosis.[167]

Ob nach dem Sensibilisierungsversuch,wie in der Regel anzunehmen,tatsächlich die Fähigkeit zur Ausbildung einer DNCB-Überempfindlichkeitsreaktion vorliegt,kann auf zweierlei Weise festgestellt werden: Einerseits kann man das Auftreten einer solchen Reaktion häufig "spontan" an der Stelle der Sensibilisierung beobachten,ein "flare-up" genannter Vorgang,der darauf beruht, daß geringe Mengen DNCB nach Kontakt noch längere Zeit in der Haut gebunden bleiben.[168] Zum anderen benutzt man für diesen Zweck eine erneute epikutane Applikation von DNCB,was normalerweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden zur Auslösung der spezifischen Überempfindlichkeitserscheinungen führt.[169] Diese Testungsdosen können wesentlich niedriger bemessen werden als die Sensibilisierungsdosis;während diese geringen Mengen noch ausreichen,die spezielle Spättyp-Reaktion auszulösen,lassen sich die unspezifischen,rein toxisch-irritativen Effekte des DNCB gleichzeitig weitgehend ausschließen.Das Verfahren,prinzipiell eine gesonderte Testungsapplikation vorzunehmen,hat gewisse Standardisierungsvorteile[170] (siehe auch S.92).

Die durch T-Lymphozyten vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp gegenüber DNCB zeigt im übrigen die gleichen immunologischen,histologischen und makroskopischen Eigenschaften,die bei der Abhandlung der Kontaktekzeme schon detaillierter besprochen wurden (siehe S.52) und die auch für die "Infektionsallergie" als charakteristisch herausgestellt werden konnten (siehe S.54).Positiver Testausfall wird im allgemeinen durch Erythem,Induration und häufiger auch zusätzlich durch Vesikulation gekennzeichnet.Auf die Bedeutung gewisser Unterschiede im oberflächlichen Aspekt eines solchen epidermalen Hauttests gegenüber den entsprechenden intradermalen Tests mit den "Infektionsallergenen" wurde schon hingewiesen (siehe S.56).

Welche Argumente können nun im besonderen für die Verwendung

des DNCB-Testes angeführt werden? Die Antwort lautet,daß es sich hierbei erstens um eine T-Zell-Überprüfung mit gesichertem,standardisiert vorweggenommenen Sensibilisierungskontakt handelt.Eine Unsicherheit der Beurteilung,wie sie bei anderen Tests wegen der bloßen Annahme einer im Laufe des Lebens erworbenen Allergisierung auftritt (siehe S.56),ist dementsprechend ausgeschlossen. Zweitens gewinnt man mit der Anwendung des DNCB-Tests zusätzliche Information,weil nicht nur die Fähigkeit zur "Sekundärantwort" in Form der Überempfindlichkeitsreaktion,sondern fast immer auch gleichzeitig die eigentliche Sensibilisierbarkeit,das heißt die Intaktheit der Induktionsphase des immunologischen Gedächtnisses überprüft wird.Das hat seinen Grund darin,daß DNCB als künstliche Substanz unter den üblichen Lebens- und Arbeitsbedingungen nicht vorkommt und daher im allgemeinen keine präexistente Überempfindlichkeit zu erwarten ist.[171] Beide Vorzüge,die kontrollierte Sensibilisierung und die gleichzeitige Testung der Induktionsphase,ließen sich zwar auch mit besonderen Testanordnungen bei Verwendung von "Infektionsallergenen" erzielen,wie zuvor dargestellt wurde (siehe S.57).Der DNCB-Test bietet jedoch die erheblichen Vorteile eines geringeren materiellen Aufwands und einer relativ unkomplizierten Handhabung.Dies erklärt seine zunehmende Verbreitung.

Es soll nun an dieser Stelle zusammenfassend festgehalten werden: Hauttestungen auf zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp mit Hilfe bestimmter "Infektionsallergene" sowie durch Verwendung des Kontaktallergens DNCB sind ein geeignetes Verfahren,um eine Überprüfung von T-Lymphozyten-Funktionen zu erzielen: Sie können mit relativ geringem und nicht an Speziallabors gebundenen Aufwand durchgeführt werden - dies ist ein Vorteil gegenüber der Alternative von in-vitro-Tests -, und sie sind wenig belastend und relativ ungefährlich - dadurch unterscheiden sie sich von anderen in-vivo-Überprüfungen,die aus den schon diskutierten Überlegungen zum großen Teil spekulativ bleiben müssen (siehe S.47).

Im folgenden soll vervollständigend noch auf die bisher im wesentlichen unberührte Frage nach der eigentlichen biologischen

Bedeutung der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp eingegangen werden.

2.3. Bedeutung der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp

Das Phänomen der "Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp" wird in der immunologischen Grundlagenliteratur wie auch in all den Spezialarbeiten über entsprechende Hauttestbefunde stets als eine charakteristische Äußerung des Immunsystems,genauer: seiner speziellen auf T-Lymphozyten basierenden "zellvermittelten" Komponente angesehen.Die eigentliche biologische Wertigkeit dieser "Überempfindlichkeitsreaktion" erscheint jedoch bei weitem nicht abgeklärt.Ein bezeichnendes Symptom hierfür sind die teilweise unterschiedlichen Definitionen und Klassifikationen,die zu einer gewissen "Begriffsverwirrung" Anlaß geben.

Zunächst läßt sich aber schon einmal festhalten,daß der Begriff der "Überempfindlichkeit" und die Bezeichnung "Allergie" synonym verwandt werden.[172] Im landläufigen Sprachgebrauch versteht man unter "Allergien" Krankheitserscheinungen,die nur bei manchen dafür empfänglichen Menschen nach Kontakten mit speziellen Fremdstoffen entstehen.Auch nach NASEMANN und SAUERBREY heißt " 'allergisch reagieren'....einfach ausgedrückt:anders reagieren als der 'normale Durchschnitt'".[173] Damit wird zweifellos eine ganz typische Eigenschaft bestimmter allgemein bekannter "allergischer" Erscheinungen zur Definition herangezogen - man denke an Beispiele wie Heuschnupfen,Asthma bronchiale oder Kontaktekzeme.
Die Anwendung eines solchen "Allergie-" beziehungsweise "Überempfindlichkeits"-Begriffs bleibt jedoch sehr beschränkt - dieser Begriff versagt völlig,wenn man ihn auch auf die Vorgänge bei der "Infektionsallergie" und auf das DNCB-Kontaktekzem übertragen will: Testungen zeigten,daß die Normalbevölkerung gegenüber Allergenen von bestimmten weitverbreiteten Mikroorganismen (zum Beispiel Mumps-Virus,Tuberkulose-Bakterien,Candida

albicans-Hautpilz) in jeweils hohen Prozentsätzen sensibilisiert ist[174],das heißt,hier ist es der "normale Durchschnitt" selbst,der "anders" reagiert. Die Verhältnisse beim DNCB kommen der obigen Definition scheinbar wieder etwas näher:Die ausschließliche einmalige Applikation der Testungsdosis würde bei einem großen Normalkollektiv nur ganz selten einmal eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen,da nur in wenigen Fällen mit früherem sensibilisierenden Kontakt zu rechnen ist (siehe S.61). Die Herbeiführung eines typischen DNCB-Kontaktekzems gelingt jedoch nach vorausgehender willkürlicher Exposition gegenüber der Substanz dann in den meisten Fällen prompt,während die Auslösbarkeit von Heuschnupfen,Asthma oder zahlreichen "üblichen" Kontaktekzemen trotz ausgedehnter Exposition gegenüber den Allergenen offensichtlich auf eine Minderheit von speziell "disponierten" Individuen beschränkt bleibt[175].
Die Unmöglichkeit einer ausgedehnteren Verwendung des obigen Allergie-Begriffs ergibt sich somit daraus,daß zwar ganz bestimmte "allergische" Erscheinungen in Gestalt allgemein bekannter "allergischer" Erkrankungen Ausnahmen darstellen,wohingegen es jedoch im Verlauf bestimmter - zum Teil weit verbreiteter - Infektionskrankheiten oder nach Applikation einer höheren DNCB-Dosis regelmäßig zu einer "Allergisierung" kommt. Die obige Definition kann daher auch nicht die Grundlage der allgemeinen Klassifikation der "Überempfindlichkeitsreaktionen" gewesen sein.

Im Zuge des genannten Allergie-Begriffs wurde ein beträchtliches Augenmerk gelegt auf die Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit zwischen verschiedenen Individuen. Die ursprüngliche Einführung der Bezeichnung "Allergie" hatte jedoch eine andere Unterscheidung zum Ziel:Der durch VON PIRQUET 1906 geprägte Begriff[176] sollte eigentlich nur zur Beschreibung eines "Zustands veränderter Reaktionsfähigkeit" (allos=anders;ergon=Arbeit,Energie) des Körpers dienen[177]. Eine veränderte Reaktionsbereitschaft zeigt sich ganz offensichtlich in dem allseits bekannten Beispiel des mehr oder weniger ausgedehnten Schutzes vor nochmaliger Erkrankung durch denselben Erreger.Sie tritt jedoch auch bei allen anderen spezifischen Immunreaktionen nach Erst-

kontakt mit dem Antigen in Form der Induktion des spezifischen "immunologischen Gedächtnisses" auf."Allergie" in diesem Sinne bedeutete die Feststellung der normalen Tatsache einer im Verlaufe mehrerer Antigenkontakte geänderten Reaktionslage bezogen auf dasselbe Individuum.

Dieser allgemeine Begriff erfuhr aber im Laufe der Zeit eine ganz bestimmte Einengung auf spezielle Phänomene: Nach KELLER sowie FISCHER werden heute unter "Allergien" oder "Überempfindlichkeitsreaktionen" nur die krankmachenden Immunvorgänge bei wiederholtem Kontakt mit bestimmten antigenen Fremdstoffen ("Allergenen") verstanden.[178] Diese krankmachenden Immunvorgänge wurden zunächst nach der Geschwindigkeit ihres Reaktionsablaufs in solche vom "Soforttyp" und solche vom "Spättyp" unterschieden.[179] Es stellte sich später heraus,daß mit dieser Einteilung gleichzeitig die entsprechende unterschiedliche Beteiligung der humoralen und zellvermittelten Immunantwort berücksichtigt war.[18o]
Der Begriff der "krankmachenden Immunvorgänge" ist nun noch allgemein genug,um alle genannten "allergischen" Reaktionen einigermaßen einreihen zu können:Wie erwähnt (siehe S.55),sind ja auch die "infektionsallergischen" Vorgänge offensichtlich ursächlich für bestimmte Krankheitserscheinungen.Im übrigen kann man auch die Hauttestreaktionen durchaus als (lokalisierte) "Krankheitserscheinungen" definieren,denn es kommt im Laufe der spezifischen Entzündung zu Gewebezerstörung und damit zu vorübergehender Störung der Hautfunktionen und -Eigenschaften.

Mit der Definition der "Überempfindlichkeit" als "krankmachender Immunvorgang" ist jedoch immer noch keine Unterscheidung beinhaltet zwischen den Phänomenen einer "obligaten" Sensibilisierung einerseits und der "dispositionellen" Allergisierung andererseits. Diese begrifflichen Mängel sind aber nur ein symptomatischer Teilaspekt des zugrunde liegenden eigentlichen Gesamtproblems,und zwar der Frage,wie das eigentümliche Wesen der Überempfindlichkeitsreaktionen zu interpretieren ist:
Bei den schon oft zitierten speziellen Subgruppen von allergischen Erscheinungen wie Heuschnupfen,Asthma bronchiale oder Kontaktekzem zieht man eine "erbliche Prädisposition" als Er-

klärung[181] der "ungewöhnlichen Neigung" zur Ausbildung solcher Reaktionen heran.Diese "Erklärung" bleibt jedoch im wesentlichen bloße Beschreibung des beobachteten Faktums.Warum bestimmte Substanzen bei einzelnen Individuen ungewöhnlicherweise hochkomplexe,im Abwehrsystem des Körpers obligat angelegte Reaktionsmechanismen auszulösen vermögen,die sich in der Folge als Schädigung des Organismus auswirken,wird dadurch nicht näher erläutert.
Noch unverständlicher muß die Tatsache erscheinen,daß es durch "Infektionsallergene" und auch durch DNCB über den Weg solcher körpereigenen hochspezifischen Mechanismen regelmäßig zu Schädigungsfolgen kommt. In diesem Zusammenhang sei der Allergie-Begriff angeführt,wie ihn zum Beispiel HUMPHREY und WHITE gebrauchen,die damit eine Reaktivität bezeichnen,"die über das Maß des Normalen hinaus gesteigert ist".[182] Es ergibt sich daraus die bedeutsame Einschätzung,daß allergische Vorgänge offenbar mit ganz normalen Mechanismen in engerer Verbindung stehen. Aber auch diese Definition bleibt im Grunde unscharf,denn was dieses "Normale" ist,wird daraufhin nicht benannt.

Dieser Gedanke soll jedoch hier aufgegriffen und weiter verfolgt werden: Im Falle der IgE-Reaktionen (siehe S.50) ist eine normale biologische Funktion noch weitgehend unbekannt.[183] Bezüglich der zellvermittelten Überempfindlichkeit,die im Rahmen der vorliegenden Arbeit mehr interessiert,gibt es jedoch eine Reihe von Beobachtungen und sich darauf gründender Hypothesen,die Zusammenhänge zwischen den "allergischen" Erscheinungen einerseits und der Abwehrfunktion andererseits herstellen.
Solche Verbindungen mit den Vorgängen der Abwehrfunktionen des Immunsystems werden öfter am Beispiel der Tuberkulose angeführt: Diese Infektion wird überwiegend durch T-Lymphozyten bekämpft.[184] "Parallel"[185] dazu entwickelt sich die bekannte zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion. "Aus Tierversuchen geht klar hervor,daß Tuberkelbakterien oder Tuberkuloprotein erst dann Krankheitserscheinungen auslösen,wenn sich eine zelluläre Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt....Die im Verlaufe einer Tuberkulose auftretenden Gewebeschädigungen wie Verkäsung und Kavernenbildung sind beim Tier und wahrscheinlich auch beim Menschen

als Folge der zellvermittelten Überempfindlichkeitsreaktion zu verstehen....Andererseits ist es aller Wahrscheinlichkeit nach die zelluläre Immunreaktion im weitesten Sinne,die bei bestehender aktiver Tuberkulose beim Meerschweinchen und offenbar auch beim Menschen das Angehen einer Zweitinfektion verhindert."[186] Die Frage,ob diese immunologische Hyperreaktivität dem Körper Schutz verleiht,wird auch von anderen Autoren aufgegriffen.[187] Nach HUMPHREY und WHITE läßt sich die Überempfindlichkeit zumindest in gewissem Umfang als nützlich interpretieren:"...So kann man die Geschwürsbildung in der Haut beim Kochschen Phänomen als konstruktive Bemühung ansehen,die Bakterien aus dem Körper auszustoßen und ihr weiteres Eindringen in die Gewebe zu verhindern."[188] An anderer Stelle,im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Immunabwehr bei verschiedenen anderen Bakterieninfektionen,wird aufgrund neuerer Befunde vermutet,daß die gegenüber diesen Erregern beobachtete Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ für die aufgetretene bedeutende Aktivitätssteigerung der Makrophagen verantwortlich ist.[189] HAHN und OPFERKUCH gehen in ihrer Abhandlung über Mechanismen der immunologischen Infektabwehr noch erhebliche Schritte weiter:"Es bestehen genügend Hinweise darauf,daß sowohl die allergische Reaktion vom Spättyp als auch die zelluläre antibakterielle Immunität an das Vorhandensein derselben Population von spezifisch reagiblen T-Lymphozyten gebunden sind....Der positive Ausfall einer Hautreaktion ist ein Beweis für das Vorhandensein eben derjenigen spezifisch reagiblen T-Lymphozyten,welche für die Auslösung der Vorgänge,die die Abwehrleistung erbringen,verantwortlich sind."[190]
Was hier für die Infektionsallergie durch Bakterien diskutiert wurde,muß man dann analog auch für die anderen Überempfindlichkeit vom Spättyp auslösenden Mikroorganismen annehmen können.

Aber auch auf einem anderen Gebiet immunologischer "Abwehr" werden Beziehungen zu den Überempfindlichkeitsreaktionen hergestellt,nämlich bei den Vorgängen der Transplantat-Abstoßung.Ein direkter Zusammenhang zwischen diesen Phänomenen wird insgesamt aus den Beobachtungen hergeleitet,daß große Ähnlichkeiten in zeitlichem Ablauf,histologischen Bild und der Beteiligung defi-

nierter Einzelreaktionen - wie Freisetzung von Lymphokinen - bestehen. HUMPHREY und WHITE stellen fest: "Wir sind nunmehr im Besitz von genügend Beweismaterial, um die Ansicht zu vertreten, daß die Transplantationsimmunität eng verwandt mit der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ ist, wie sie sich bei den mikrobiellen Infektionen und der Kontaktüberempfindlichkeit offenbart..."[191] Und an anderer Stelle: "Daß die Transplantationsreaktion ihrem Wesen nach eine Form der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ ist, wird durch...Beobachtungen am Meerschweinchen gestützt....Wenn man einem Tier, das ein Hauttransplantat erhalten und wieder abgestoßen hat, jetzt einen Gewebsextrakt desselben Spenders intrakutan injiziert, zeigt sich an der Injektionsstelle eine Hautreaktion, die alle Charakteristika einer typischen Immunantwort vom verzögerten Typ aufweist."[192] In den Abhandlungen der Allgemeinen Immunologie und Immunpathologie durch FISCHER ist nachzulesen: "Es ist nach unseren derzeitigen Kenntnissen über die Mechanismen der Transplantationsimmunität anzunehmen, daß die Transplantatabstoßung in erster Linie durch Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ...hervorgerufen wird."[193] Auch KELLER reiht die Transplantatabstoßung unter die Überempfindlichkeitsreaktionen ein.[194] Schließlich sei noch das Nachschlagewerk der Immunologie von BUNDSCHUH und SCHNEEWEISS zitiert: "Der immunologischen Reaktionsform nach handelt es sich bei der Rejektion um eine Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ..."[195]

Die möglicherweise ureigentliche physiologische Bedeutung der "Transplantationsreaktion" als Abwehr eigener entarteter Körperzellen im Sinne der "immunologischen Überwachung" wurde bereits diskutiert (siehe S.32). Abgesehen von dieser speziellen Überlegung, lassen sich in den konkreten Befunden der zahlreichen Untersuchungen viele Gemeinsamkeiten zwischen normalen Transplantationsphänomenen und der Tumorimmunität ablesen.[196] Es soll jedoch noch ein sehr direkter Hinweis dafür angeführt werden, daß die Überempfindlichkeitsraktion vom Spättyp auch bei der Tumorabwehr beteiligt ist: Zahlreiche Hauttestungen mit "autologen" Tumorantigenen (und zwar Testungen mit Membranpräparationen oder davon gelösten Proteinen; autolog bedeutet, daß sie

von derselben Geschwulst stammten,an der der Patient erkrankt war),haben den gleichen Zeitverlauf und typische weitere Charakteristiken der Überempfindlichkeit gezeigt.[197]

Nach all diesen Beobachtungen und Interpretationen erscheint die auf die Aktivität von T-Lymphozyten zurückgehende "Überempfindlichkeit" in einem anderen Licht:
"Überempfindlichkeit" wäre demnach von anderen T-Zell-Phänomenen wie Infektabwehr,Transplantatabstoßung und Tumorabwehr nicht mehr streng abgrenzbar,ein "Überempfindlichkeitsaspekt" ist in allen diesen genannten Phänomenen enthalten. Der Umstand dieser weitgehenden Ähnlichkeit ist vermutlich zu einem Teil für das Problem der allgemein verschwommenen Begriffsbestimmung und uneinheitlichen Klassifikation auf diesem Gebiet verantwortlich: Öfter werden die Begriffe "zellvermittelte Immunreaktionen" und "Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp" völlig identisch verwandt - die Skala der weiteren gängigen Synonyme reicht von "zellvermittelte Immunität","Immunreaktionen vom Spättyp","verzögerte Reaktion","Spättyp-Reaktion" bis hin zu "Tuberkulintyp","Allergie vom verzögerten Typ","zelluläre Überempfindlichkeit" und "Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ" oder "delayed hypersensitivity".[198]

Es ist jedoch nicht anzunehmen,daß diese begriffliche Unschärfe ausschließlich auf leichtfertiger Ungenauigkeit beruht.Es muß vielmehr vermutet werden,daß darin auch die Auffassung zum Ausdruck kommt,daß die einzelnen,zunächst abgegrenzten Immunphänomene des T-Zell-Systems sehr eng verwandt sind.
Die bekannten Benennungen "Transplantationsreaktion","Infektabwehr","Überempfindlichkeit" und "Tumorabwehr" enthalten selbst den Hinweis,daß primär die verschiedene Auswirkung der Immunantwort in der jeweiligen typischen Situation zur Bezeichnung beigetragen hat.Die oben angeführten Befunde großer Ähnlichkeit in den zugrunde liegenden T-Lymphozyten-Reaktionen lassen es als möglich erscheinen,daß hier tatsächlich mehr oder weniger ein einheitlicher Reaktionsmechanismus vorliegt.
Daraus ließe sich nun die Beobachtung der "klassischen" Überempfindlichkeit etwa bei Tuberkulin-Applikation ohne Schwierigkeit verstehen: Man kann annehmen,daß der zum Schutz des Orga-

nismus entwickelte T-Zell-Apparat nach einem solchen Eindringen von als körperfremd erkennbarer Substanz grundsätzlich aktiviert wird,wobei keine weitere Unterscheidung stattfindet,ob der gefährliche Erreger selbst oder nur seine (harmloseren) Produkte vorliegen.Eine solche Differenzierung ist auf der Grundlage des bekannten Mechanismus der immunologischen Erkennung von Selbst und Nichtselbst auch gar nicht denkbar.Zielsetzung des T-Zell-Mechanismus wäre es demnach,die Fremdsubstanz in jedem Falle mit den zur Verfügung stehenden Effektor-Aktivitäten (Zytotoxizität,Lymphokine-Freisetzung,etc.) zu eliminieren,was nach wiederholtem Kontakt aufgrund der Eigenschaft des immunologischen Gedächtnisses in den Vorgängen der Spättyp-"Überempfindlichkeit" zum Ausdruck kommt (siehe Verwendung des Allergie-Begriffs durch VON PIRQUET,S.63). Analog sind die Verhältnisse bei der künstlich herbeigeführten Situation der Hauttestung zu deuten.
Die genannte gängige Charakterisierung der Spättyp-Überempfindlichkeit als "krankmachender" oder "abnormer" Immunvorgang im Gegensatz zu den "schutzbringenden" Reaktionen müßte im Sinne der aufgezeigten Interpretationen konsequenterweise revidiert werden.

Für die Erscheinung der Infektionsallergie vom Spättyp,auf die in der vorliegenden Arbeit in Hauttestungen zurückgegriffen wurde,ist eine mögliche plausible Erklärung anhand entsprechender Abhandlungen verschiedener Autoren diskutiert worden.Die Frage der physiologischen Bedeutung der weit verbreiteten Reaktionsfähigkeit auf DNCB wird in der zitierten Literatur nirgends aufgeworfen.Auch in spezielleren Arbeiten,die sich in grundsätzlicher Weise mit der Verwendung der Substanz zu Testzwecken beschäftigen,begnügt man sich mit der Feststellung,daß DNCB bei einem hohen Prozentsatz aller Normalpersonen zur Manifestation eines Kontaktekzems führt.[199]
Im Sinne der oben angeführten Diskussion kann man zu der Annahme gelangen,daß die Auslösbarkeit der speziellen immunologischen Schutzmechanismen durch diese Substanz eine von der Evolution nicht ausgeschlossene "Fehlschaltung" darstellt,die bei der festgelegten bekannten Arbeitsweise des Immunsystems durch-

aus auftreten kann.Es ist dabei zu bedenken,daß diese Substanz natürlicherweise gar nicht vorkommt;das Problem einer derartigen fälschlichen Auslösung von Immunantwort tritt somit erst in der Herbeiführung von spezieller künstlicher Exposition auf. Bei gegebenem Kontakt liegt es dann aber ganz auf der Linie der festgelegten Arbeitsweise des Immunsystems,daß die durch besondere Reaktion des DNCB mit Körpereiweiß geschaffene "Fremdverbindung" in einer entsprechenden Immunreaktion eliminiert wird.

Abschließend läßt sich festhalten: Es gibt zahlreiche Hinweise, daß die in der vorliegenden Arbeit getesteten "Überempfindlichkeitsreaktionen" in engem Zusammenhang mit den anderen T-Zell-Phänomenen stehen. Wenn man jedoch die Annahme eines relativ einheitlichen Mechanismus zugrunde legt[200],so läßt sich von diesem Aspekt her auch mit gewisser Rechtfertigung eine direktere Beziehung zwischen dem Funktionszustand der Überempfindlichkeit auf Infektionsallergene sowie DNCB einerseits und der Tumorabwehr andererseits vermuten.Auf diesem Gedanken basieren zahlreiche Arbeiten,in denen Überempfindlichkeitstests bei Patienten mit malignen Neoplasien durchgeführt wurden.
Es sei jedoch an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die dargestellten Zusammenhänge zwar auf vielerlei Beobachtungen fußen und der Plausibilität nicht entbehren,daß sie jedoch solange Annahme bleiben müssen,wie die immunologische Grundlagenforschung hier im Detail keine Klarheit erbracht hat (siehe S.46).

2.4. Literaturüberblick : Hauttestuntersuchungen auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit malignen Neoplasien

Die Fähigkeit von Patienten mit malignen Neoplasien zur Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktionen des Spättyps gegenüber "Infektionsallergenen" sowie gegenüber DNCB ist bisher schon in zahlreichen Arbeiten untersucht worden.Besonders in den letzten Jahren hat das Interesse an solchen Untersuchungen sehr stark

zugenommen,was sich in einer umfangreichen Literatur dokumentiert.Aus naheliegendem Grund sind die Untersuchungen zahlreich bei häufigen Tumoren wie etwa Mamma- und Bronchialkarzinomen oder Tumoren des Verdauungstraktes;intensiver studiert erscheinen außerdem das Maligne Melanom und Morbus Hodgkin.
In dem vorliegenden Kapitel sollen zunächst eine Reihe der bisherigen Testresultate bei den verschiedensten Tumoren genannt werden,schließlich soll speziell auf Ergebnisse bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Neoplasien,bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie,eingegangen werden.
Außer den verbreiteten Hauttests auf zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen fanden auch in-vitro-Methoden mit Einsatz der gleichen Antigene zur Überprüfung spezifischer T-Zell-Reaktivität Anwendung,dies sei der Vollständigkeit wegen erwähnt (siehe auch S.48).[201] Vergleichende Untersuchungen haben jedoch darauf hingewiesen,daß die Ergebnisse der in-vitro-Methoden sich wesentlich von denen der entsprechenden Hautteste unterscheiden können.Mögliche Erklärungen dafür wurden schon angesprochen (siehe S.49).Da die bisherige Erfahrung zeigt,daß zwischen den Resultaten der in-vitro- und der in-vivo-Testung keine strikte Beziehung erwartet werden darf,konzentrieren sich die folgenden Abhandlungen auf die im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sehr viel wesentlicheren Hauttest-Ergebnisse selbst.

Über verminderte Reaktivität von Krebspatienten im DNCB-Hauttest wird von zahlreichen Autoren berichtet.So fanden zum Beispiel BLEUMINK und Mitarbeiter 1974 einen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen eines Normalkollektivs und denen von Patienten mit Malignem Melanom:von 66 Patienten mit überwiegend lokalisiertem Melanom bildeten 16 keine Überempfindlichkeitsreaktion auf DNCB aus,während in der Kontrollgruppe alle bis auf einen (47 von 48) Reaktion zeigten.[202] AL-SARRAF und Kollegen erhielten 197o bei einem Gesamtkollektiv von 15o Patienten mit verschiedensten Tumoren nur 19% DNCB-positive Teste.[203] EILBER und MORTON (197o) stellten bei einem ebenfalls aus verschiedenen Neoplasmen zusammengesetzten Kollektiv von rund 1oo Patienten nur in 6o% Überempfindlichkeits-

reaktionen fest,während 95% einer Kontrollgruppe positiv reagierten.[2o4] Eine signifikant verminderte Zahl positiver Teste ergab sich auch bei den Untersuchungen von BOLTON und Mitarbeitern an 225 Patientinnen mit Brustkrebs (1976).[2o5] CATALONA und CHRETIEN berichteten 1973 ebenfalls über signifikante Unterschiede in den DNCB-Testergebnissen von rund 15o Kontrollpersonen und etwa 1oo Krebspatienten.[2o6]
Von weiteren Untersuchungen,in denen verminderte Häufigkeit von DNCB-Reaktionen festgestellt wurde,seien als Beispiele noch genannt die Arbeiten von BOLTON und Mitarbeitern aus dem Jahr 1975 über Magen-,Darm- und Brustkrebspatienten[2o7],die Studie (1973) von YOUNG und anderen an 1o3 Morbus-Hodgkin-Patienten (67% DNCB-positiv gegenüber 95% der Kontrollgruppe)[2o8] und die Arbeit von REMY und Mitarbeitern über verschiedene Tumoren aus dem Jahr 1974.[2o9]

Auch nach Krankheitsstadien aufgeschlüsselte DNCB-Untersuchungen der jeweiligen Neoplasien wurden vorgenommen. Die Ergebnisse sind unterschiedlich: Zunahme negativen Testausfalls in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung wurde berichtet[21o], aber es finden sich auch Untersuchungen,die diese Beobachtung nicht bestätigen[211].

Man hat auch den weiteren Verlauf der Krebserkrankung zu der vorgenommenen Testung in Beziehung gesetzt.Wiederum waren die Resultate verschieden,es wurde nicht einheitlich eine bessere Prognose bei DNCB-positivem Testausfall gefunden.[212]

Einzelne Autoren sind zu dem Verfahren übergegangen,dasselbe Kollektiv von Patienten nach bestimmtem Intervall erneut zu testen,um auf diese Weise mögliche Veränderungen des Immunstatus im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen und klinischem Verlauf zu erfassen.[213] So berichteten EILBER und Mitarbeiter 1975 über eine derartige Verlaufsuntersuchung an 116 Patienten mit Malignem Melanom und 4o Patienten mit verschiedenen Sarkomen,die anschließend an chirurgische Intervention sämtlich zusätzlich mit einer Immuntherapie (BCG) behandelt wurden.In dieser Studie wurde gefunden,daß Patienten,die vor jeglicher Therapie DNCB-negativ gewesen waren und es auch wei-

terhin blieben sowie solche,die im Verlaufe der mehrmaligen Testung negativ wurden,häufiger Rezidive zeigten als diejenigen,die DNCB-positiv geblieben oder aber bei der wiederholten Testung positiv geworden waren.[214] Hingegen konnten aber z.B. SPENGLER und Mitarbeiter keine eindeutigen Beziehungen zwischen DNCB-Testen und klinischem Verlauf feststellen (1972).[215]

Die Ergebnisse von Untersuchungen auf Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hilfe verschiedener "Infektionsallergene" zeigen nicht immer das gleiche Bild wie der DNCB-Hauttest: So erbrachte die schon erwähnte Verlaufstestung durch EILBER (1975) in Bezug auf die Verwendung von Tuberkulin-,Varidase-,Mumps- und Candida-Antigen weder nach Krankheitsstadien unterschiedliche Ergebnisse noch Aussagen im Hinblick auf den klinischen Verlauf.[216] Dagegen fand YOUNG 1973,daß die Hauttestreaktivität auf verschiedene Infektionsallergene insgesamt mit fortgeschrittenerem Stadium der Erkrankung in ähnlicher Weise wie bei der DNCB-Testung abnahm.[217] Auch in weiteren Arbeiten beschrieb man Ähnlichkeiten - zumindest der Tendenz nach - zwischen DNCB-Testausfall und dem anderer Hautteste.[218] In einem Teil dieser Studien wurde jedoch gefunden,daß der DNCB-Test eindeutigere Aussagen ermöglichte.[219]

Die in der vorliegenden Arbeit speziell getesteten malignen Neoplasien der B-Zell-Reihe des lymphatischen Systems,Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie,sind bisher nicht sehr häufig auf die Fähigkeit zur Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktionen des Spättyps untersucht worden.
CONE und UHR haben 1964 berichtet,daß bei beiden Krankheitsgruppen Hautteste mit Dinitrofluorbenzol (DNFB - es entwickelt sich Kreuzsensibilität des Organismus bezüglich DNFB und des DNCB[220]) seltener positiv ausfielen als bei einem Normalkollektiv.Demgegenüber erschien die Fähigkeit,auf acht verbreitete Infektionsallergene - darunter Candida albicans,Trichophyton, Tuberkulin und Mumps - Überempfindlichkeitsreaktionen auszubilden,weitgehend intakt.[221] Die Untersuchung aus dem Jahr 1969 durch BLOCK und Mitarbeiter an Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie erbrachte in Bezug auf die Reaktivität ge-

genüber diversen Infektionsallergenen ähnliche Resultate,positiver Testausfall auf die Applikation des Kontaktallergens hin,in diesem Fall wieder DNCB,war jedoch wesentlich häufiger,wenngleich auch in dieser Studie eine Differenz zu normalen Sensibilisierungsraten bestehen blieb.[222] Geringere Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen des verzögerten Typs bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie wurde auch von HARTL und HAYDUK herausgestellt (1967).[223]

Einzelne detailliertere Angaben aus den zitierten Arbeiten sollen in der Diskussion zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie Erwähnung finden.

Nach diesen Hinweisen auf Literatur zum Thema der Hauttestung von zellvermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen bei malignen Neoplasien sei abschließend noch angemerkt,daß ein strikter Vergleich von Ergebnissen aus den Einzelarbeiten meist nicht durchführbar ist: Die untersuchten Patientenkollektive sind oft heterogen zusammengesetzt,die Methodik der Untersuchungen ist zum Teil sehr unterschiedlich,etwa bezüglich der Zusammensetzung und Konzentration der Antigene,der Applikationstechnik,der Testzeitpunkte und der Auswertungskriterien. Die Häufigkeit widersprüchlicher Befunde hat ganz sicherlich zum Teil hierin ihre Ursachen.Obwohl zahlreiche Einzelergebnisse schon vorliegen,sind daher verallgemeinernde Aussagen bisher nur in beschränktem Ausmaß möglich geworden.

2.5. Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung

Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln ausführlicher dargestellt,liegen zahlreiche Beobachtungen und experimentelle Befunde vor,die zeigen,daß das Immunsystem des Körpers maligne entartete Zellen bekämpfen kann.Im Zusammenhang mit diesen Fakten ergab sich die Hypothese,daß die Manifestation einer Krebserkrankung auf das Versagen einer generell vorgesehenen immunologischen Schutzfunktion im Organismus ("immunologic surveillance") zurückgehen könnte.Um weitere Anhaltspunkte für die Richtigkeit dieser Annahme zu gewinnen,hat man in den letzten Jahren an Krebspatienten zahlreiche Untersuchungen besonders hinsichtlich eines speziellen Teilbereichs des Immunsystems angestellt,nämlich des T-Lymphozyten-Systems,von dem man nach heutigem Wissen annehmen muß,daß es eng mit der Krebszellabwehr verbunden ist. Derartige Untersuchungen wurden öfter durch Hauttestung auf T-Zell-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen vorgenommen, in zahlreichen solchen Testungen an Patientenkollektiven mit den verschiedensten Neoplasien wurden Defekte in der T-Lymphozyten-Antwort festgestellt.

Prinzipielle Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es,zum Zwecke weiterer Erforschung der Beziehungen zwischen malignen Neoplasien und Immunsystem die Fähigkeit zur Ausbildung von T-Lymphozyten-Funktionen bei Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie zu überprüfen,beides maligne Neoplasien,die auf der Entartung von Lymphozyten der B-Zell-Reihe beruhen.
Als Untersuchungsmethode wurde das einfache,nicht an Speziallabors gebundene Mittel der Hauttestung gewählt,zudem ein die Patienten wenig belastendes und relativ ungefährliches Verfahren. Als Antigene zur Auslösung der T-Lymphozyten-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen wurden eine ganze Reihe verschiedener "Infektionsallergene" (darunter Candida albicans,Trichophyton,Mumps,Tuberkulin,Streptokokken) sowie das Kontaktallergen Dinitrochlorbenzol (DNCB) eingesetzt.Die relativ große Anzahl verschiedener Infektionsallergene sollte eine entsprechend bessere Beurteilung der Reaktivität ermöglichen (Siehe S.57).Kri-

terium bei der Auswahl dieser Antigene war,daß eine entsprechende größere natürliche Verbreitung in der Bevölkerung vorausgesetzt werden konnte,so daß bei den zu testenden Personen die Annahme einer präexistenten Sensibilisierung zumindest jeweils für einen Teil der Antigene gerechtfertigt erschien (siehe S.56). Mit der Verwendung von DNCB wurde dagegen ein T-Zelltest mit gesichertem,standardisiert vorweggenommenen Sensibilisierungskontakt und gleichzeitiger Überprüfung der Induktionsphase des immunologischen Gedächtnisses erreicht (siehe S.61).

Im einzelnen sollte die Untersuchung an den genannten B-Lymphozyten-Neoplasien Befunde zu folgenden Fragestellungen liefern:

1. Sind bei den hier zur Untersuchung gegebenen Patientenkollektiven mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie Beeinträchtigungen von T-Lymphozyten-Funktionen erkennbar?
2. Stehen etwaige Defekte in der T-Zell-Reaktivität in Beziehung zu der Ausdehnung der Erkrankung?
3. Zeigt sich zwischen der Reaktivität auf Infektionsallergene und dem Testausfall bei DNCB ein Unterschied?
4. Ergeben sich zwischen den beiden Krankheitsgruppen Differenzen in der Reaktivität?
5. Welches Bild liefert eine Wiederholung der Testung bei denselben Kollektiven nach einem Intervall von mehreren Monaten? Zeigen etwaige Veränderungen in den Ergebnissen Beziehungen zum zwischenzeitlichen klinischen Verlauf der Erkrankung?

Die Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie sind bisher weniger häufig als andere Neoplasien in Hauttestungen auf zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen untersucht worden,und es liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor.Allein diese beiden Aspekte ließen das Vorhaben einer weiteren Untersuchung auf diesem Gebiet als sinnvoll erscheinen.
Darüberhinaus fanden im Gegensatz zu früheren Untersuchungen

in der vorliegenden Arbeit folgende drei bedeutsamen Gesichtspunkte Berücksichtigung:

- Eine jeweilig fundierte Stadieneinteilung innerhalb der beiden Patientenkollektive konnte in dieser Untersuchung aufgrund der in jüngster Zeit (1975) erschienenen speziellen Arbeiten von SALMON und DURIE (für Multiples Myelom) sowie der von RAI und Mitarbeitern (für Chronische lymphatische Leukämie) vorgenommen werden (siehe S.79).
- Die Sensibilisierung und Testung mit DNCB wurde nach dem von BLEUMINK 1974 vorgeschlagenen standardisierten Verfahren durchgeführt,was unter anderem den Vorteil bietet, daß es unspezifische,irritativ-toxische Reaktionen weitgehend ausschließt und damit "falsch-positive" Wertungen vermeidet (siehe S.92).
- Dieselben Patienten wurden nach einem Intervall ein zweites Mal in gleicher Weise getestet,um Informationen über etwaige Veränderungen in der Reaktivität im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf zu gewinnen.

2.6. Patienten,Material und Methode

2.6.1. Patienten

2.6.1.1. Kurze Charakterisierung der Krankheitsbilder Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung von T-Zell-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit Multiplem Myelom und Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie.
Beide Krankheitsbilder werden als maligne Neoplasien innerhalb der Gruppe derer des lymphatischen und blutbildenden Systems verstanden.[224] Die maligne Entartung betrifft jeweils irgend einen einzelnen Zellklon aus der B-Lymphozyten-Reihe.[225]

Die progressive unkoordinierte Zellvermehrung tritt bei Chronischer lymphatischer Leukämie in Form immunologisch noch nicht voll ausgereifter kleiner B-Lymphozyten,bei Multiplem Myelom hingegen in Gestalt weiter differenzierter "Plasmazellen" in Erscheinung.[226]
Das Auftreten von Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie wird überwiegend im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt beobachtet.[227] Die Diagnose kann bei Multiplem Myelom anhand des charakteristischen Vorkommens von Paraprotein in der Elektrophorese,typischen Skelettveränderungen im Röntgenbild und Plasmazelldurchsetzung im Sternalpunktat gestellt werden[228], das Vorliegen einer Chronischen lymphatischen Leukämie wird aufgrund der Lymphozytenvermehrung im Blut (von 15ooo bis mehrere 1ooooo Lymphozyten pro mm^3) und der Lymphozyteninfiltration im Sternalpunktat gesichert[229].

Die gewöhnliche Symptomatologie der beiden Erkrankungen wurde in einer zusammenfassenden Darstellung bereits in einem früheren Kapitel abgehandelt (siehe S.15).
Die antineoplastische Therapie besteht im wesentlichen in der Gabe von Cytostatika,bei Beschwerden von seiten mehr lokalisierter Prozesse wird bestrahlt.Symptomatische Therapie richtet sich gegen Erscheinungen wie Infekte und Blutungsneigung.
Die Überlebenszeit der Patienten mit Multiplem Myelom beträgt nach Auftreten der ersten Symptome durchschnittlich nur wenige Jahre (nach LENNERT:3 bis 4; DOLD:1/2 bis 1 1/2; SCHETTLER:2)[230] die mittlere Prognose der Chronischen lymphatischen Leukämie wird günstiger angegeben (nach DOLD: durchschnittliche Lebenserwartung noch bis 5 Jahre;nach LENNERT: 5 bis 1o Jahre)[231].

2.6.1.2. Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms und der Chronischen lymphatischen Leukämie

Um eine differenziertere Beurteilung der immunologischen Reaktivität in Beziehung zur Ausdehnung und Schwere der Erkrankung vornehmen zu können,wurden bei beiden Patientenkollektiven Stadieneinteilungen vorgenommen. Diese Einteilung in Krankheits-

stadien erfolgte nach der entsprechenden Arbeit von DURIE und SALMON über Multiples Myelom (1975) und der von RAI und Mitarbeitern über Chronische lymphatische Leukämie (ebenfalls aus dem Jahr 1975).[232]

Stadieneinteilung bei Multiplem Myelom:

SALMON und DURIE berichten in ihrer Studie,daß die mit großem technischen Aufwand gemessene Gesamtzahl der entarteten Plasmazellen in ihrer jeweiligen Höhe direkt mit der Prognose korreliert.Aufgrund ihrer Untersuchungen entwickelten sie nun ein einfaches Verfahren,womit die Plasmazellzahl auch aus der Gesamtheit bestimmter klinischer Befunde vorausgesagt werden kann.Damit ist eine direkte Beziehung zwischen diesen klinischen Befunden und der Prognose der Erkrankung hergestellt.

Die relevanten klinischen Daten sind: Hämoglobinwert,Serumkalziumkonzentration,Röntgenbefund des Skeletts und Höhe der Paraproteinproduktion.

Daraus läßt sich die individuelle Zuordnung in die Stadien I bis III durchführen. Da der Zustand der Nierenfunktion zwar nicht mit der Plasmazellmasse korreliert,jedoch einen weiteren bedeutsamen Einfluß auf die Überlebenszeit darstellt,wird zusätzlich noch zwischen normaler (A) und eingeschränkter (B) Nierenfunktion unterschieden.

Eine entsprechende Tabelle zur Stadienbestimmung findet sich auf Seite 80.

Stadieneinteilung bei Chronischer lymphatischer Leukämie:

RAI und Mitarbeiter nahmen in ihrer Arbeit eine Einteilung der Chronischen lymphatischen Leukämie in fünf Stadien vor.Sie fanden in der Untersuchung an großen Patientenzahlen heraus,daß die aufgrund klinischer Beobachtung zunächst probeweise aufgestellte Stadieneinteilung eine eindeutige Unterscheidung bezüglich der Prognose zuließ.

Für die Klassifizierung sind Lymphknoten-,Leber- und Milzvergrößerungen sowie das Auftreten von Anämie und Thrombozytopenie

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach DURIE und SALMON

	I	II	III
Hämoglobin (g%)	> 1o	8,5 - 1o	< 8,5
IgA (g%)	< 3	3 - 5	> 5
IgG (g%)	< 5	5 - 7	> 7
Bence-Jones-Proteinurie (g/24h)	< 4	4 - 12	> 12
Röntgenbefund	Osteoporose oder isol. Osteolyse	mehrere (bis 1o) Osteolysen	ausged. Knochenläs. (mehr als 1o)
Ca im Serum (mg%)	< 12	12	> 12

Die Stadienzuordnung des Patienten erfolgt nach dem am stärksten pathologisch veränderten Einzelbefund. (Subklassifikation: zusätzl. Unterscheidung zwischen normaler (A) und eingeschränkter (B) Nierenfunktion)

Modifiziert nach dem Tabellarium von ILLIGER u. QUABACH.[233]

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Chronischen lymphatischen Leukämie nach RAI und Mitarb.

	A	B	C	D	E
Lymphozyten im Blut: $>15.000/mm^3$ im Mark: >40%	x	x	x	x	x
Lymphknoten vergrößert	-	x	(x)	(x)	(x)
Milz und/oder Leber vergrößert	-	-	x	(x)	(x)
Anämie Hb: <11 g% Hk: <33 %	-	-	-	x	(x)
Thrombozytopenie Thromboz.: $<100.000/mm^3$	-	-	-	-	x

x = obligatorisch (x) = nicht obligatorisch

Modifiziert nach dem Tabellarium von ILLIGER u. QUABACH.[234]
(Stadien A bis E bei RAI und Mitarb. 0 bis IV benannt.)

relevant. Eine Tabelle mit den entsprechenden stadienbestimmenden Befunden ist auf Seite 81 angegeben.

2.6.1.3. Spezielle Daten zu den in der vorliegenden Arbeit getesteten Patientenkollektiven mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektive von Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie setzen sich aus Patienten zusammen,die in den Universitätskliniken Bonn entweder von der onkologischen Abteilung der Medizinischen Klinik am Venusberg oder von der haematologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik,Wilhelmstraße,betreut wurden.
Der gesamte Zeitraum,innerhalb dessen die vorliegenden Hauttestuntersuchungen vorgenommen wurden,erstreckte sich über ein Jahr. In die Studie wurden sowohl Patienten einbezogen,die sich in diesem Zeitraum zur Diagnosestellung erstmalig in den genannten Einrichtungen eingefunden haben,als auch solche Patienten,deren Erkrankung schon seit längerem bekannt war und die zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beziehungsweise notwendiger Therapie einbestellt wurden.

Ein Patient mit Multiplem Myelom verstarb,bevor der vollständige Hauttest (Infektionsallergene und DNCB) durchgeführt war.Die betreffenden Teilergebnisse fanden in der Auswertung keine Berücksichtigung. Da denkbar ist,daß im Finalstadium von Erkrankungen die Reaktionsfähigkeit des Immunsystems im Zusammenhang mit den Störungen in anderen Körperfunktionen unspezifisch herabgesetzt sein könnte (etwa durch mangelhafte Ernährungslage), war es vorgesehen,auch die Hauttestergebnisse von solchen Patienten auszuschließen,die innerhalb des folgenden Zeitraumes von vier Wochen ihrer Krankheit erlagen.Dies traf wiederum für eine Patientin mit Multiplem Myelom zu.

Ein verwertbarer Hauttestbefund liegt somit bei 19 Patienten mit Multiplem Myelom und 14 Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie vor. Die Diagnose ist bei sämtlichen getesteten

Patienten nach den bereits angeführten Kriterien (siehe S.78) gesichert worden.

Weitere Angaben zu den Krankheitsgruppen:

Geschlecht:

Das Kollektiv mit Multiplem Myelom setzt sich aus 11 Männern und 8 Frauen zusammen.
Die Gruppe mit Chronischer lymphatischer Leukämie besteht aus 8 Männern und 6 Frauen.

Alter:

Das Alter in der Gruppe des Multiplen Myeloms rangiert von 48 bis 74 Jahren,der Median liegt bei 64,das Durchschnittsalter beträgt 62 Jahre.
Die Altersskala beim Kollektiv mit Chronischer lymphatischer Leukämie reicht von 56 bis 69 Jahren,der Median liegt bei 65 Jahren,als Altersdurchschnittswert ergibt sich 64.

Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt des ersten Tests:

In der Gruppe des Multiplen Myeloms lag folgende Verteilung vor: 1o Patienten im Stadium I, 4 Patienten im Stadium II, 5 Patienten im Stadium III.
Die Aufteilung bei Chronischer lymphatischer Leukämie sah folgendermaßen aus: 3 Patienten im Stadium A, 3 Patienten im Stadium B, 4 Patienten im Stadium C und 3 Patienten im Stadium E; Stadium D wurde nicht beobachtet.Ein Patient konnte wegen Unvollständigkeit der klinischen Daten im Stadium nicht klassifiziert werden.

Die Patienten befanden sich ganz überwiegend in ambulanter Betreuung durch die genannten Abteilungen der Universitätskliniken.Allgemeinbefinden und Aktivität waren in der Regel normal bis mäßig eingeschränkt.

Es wurde schon erwähnt,daß die Patienten teilweise schon vorbehandelt waren,zum andern Teil nicht.Da bekannt ist,daß Cytostatika und Strahlenbehandlung sowie auch Cortikosteroide immun-

suppressiv wirken können,wurde die Hauttestung in aller Regel in einem von solcher Therapie freien Intervall durchgeführt. Wegen der häufigen Notwendigkeit antineoplastischer Behandlung - meist Cytostatika - konnte der Abstand zu vorausgehender Behandlung nicht sehr groß gewählt werden.Als minimaler Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Testbeginn wurden 14 Tage bestimmt. Eine Regeneration des Immunsystems kann innerhalb dieser Frist erwartet werden.[235] Das therapiefreie Intervall mußte ferner zwangsläufig über den gesamten 16 Tage umfassenden Zeitraum von der Applikation der DNCB-Sensibilisierungsdosis bis hin zur Ablesung des DNCB-Überempfindlichkeitstests ausgedehnt sein, um die währenddessen ablaufenden immunologischen Vorgänge nicht zu beeinträchtigen.
Diese Bedingungen konnten anläßlich der ersten Hauttestung bei allen Patienten bis auf einen aus der Gruppe des Multiplen Myeloms eingehalten werden.Da dieser Patient trotz potentiell immunsuppressiver Therapie normale Hauttestreaktionen zeigte (darunter Reaktion auf DNCB),erschien es gerechtfertigt,ihn in die Auswertung mit einzubeziehen.

Daten zur Wiederholungstestung:

15 der Patienten mit Multiplem Myelom und 13 von denen mit Chronischer lymphatischer Leukämie konnten jeweils nach Ablauf von 4 bis 6 Monaten ein zweites Mal getestet werden (bei den restlichen fünf Patienten war dies aus organisatorischen Gründen wie Wohnortsveränderung beziehungsweise Wechsel in der betreuenden medizinischen Einrichtung nicht möglich).
Bei fünf der Patienten konnte es nicht vermieden werden,den Wiederholungstest unter Cytostatika-Therapie vorzunehmen.Drei der betreffenden Patienten zeigten jedoch einen normalen Hauttestbefund - bei der Beurteilung der Ergebnisse der restlichen beiden Patienten sind mögliche Therapieeinflüsse in Betracht zu ziehen.

Veränderungen im Krankheitsstadium und Daten zu eventuell zwischenzeitlich erforderlich gewordener Therapie sind den Tabellen 3 und 4 auf den Seiten 1o4 und 1o6 zu entnehmen.

2.6.1.4. Aus Patienten mit verschiedenen anderen malignen Neoplasien zusammengesetzte "Vergleichsgruppe"

Neben der speziellen Studie an Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie wurden in der onkologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik die gleichen Hautteste auch bei Patienten mit diversen anderen Neoplasmen durchgeführt. Befunde aus solchen (im therapiefreien Intervall vorgenommenen) Untersuchungen sollen in der vorliegenden Arbeit für bestimmte Vergleichszwecke Erwähnung finden.
Dabei werden insgesamt 44 Patienten mit verschiedenen Neoplasmen - darunter Mammakarzinom,Magen- und Darmkarzinom,Malignes Lymphom,Morbus Hodgkin,Hypernephrom,Malignes Melanom - zu einer einzigen "Vergleichs-Gruppe" zusammengefaßt.
Eine Tabelle mit den einzeln aufgelisteten Hauttestbefunden aus dieser Gesamtgruppe ist auf Seite 108 bis 110 angefügt.

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen,daß dieses Kollektiv wegen seiner nicht näher spezifizierten,sehr unterschiedlichen Zusammensetzung (bezüglich Tumorart,Erkrankungsstadium,Allgemeinzustand,etc.) nur in beschränktem Umfang zur Auswertung im Zusammenhang mit den in der vorliegenden Arbeit speziell untersuchten Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie dienen kann. Zur Lösung bestimmter Fragestellungen (wie zum Beispiel Häufigkeit präexistenter DNCB-Sensibilisierung;Häufigkeit "falsch-positiver" Kontrollreaktion) erschien es jedoch wünschenswert und durchaus einigermaßen gerechtfertigt,dieses größere Kollektiv in die Auswertung mit einzubeziehen.

2.6.2. Material und Methode

Zur Hauttestung von T-Lymphozyten-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen des Spättyps wurden eine ganze Reihe verschiedener "Infektionsallergene" (Hautpilz-,Bakterien- und Virusantigene) sowie das Kontaktallergen Dinitrochlorbenzol (DNCB) angewandt.
Die Applikation der Infektionsallergene zielte auf die Provokation von Überempfindlichkeitsreaktion als einer "Sekundärantwort" aufgrund im bisherigen Leben schon erworbener Sensibilisierung ab.Die Annahme einer solchen vorausgegangenen Sensibilisierung schien zumindest jeweils für einen Teil der Antigene bei den einzelnen Testpersonen gerechtfertigt. Mit der Verwendung von DNCB konnte dagegen ein T-Zell-Test mit kontrolliertem, standardisiert vorweggenommenen Sensibilisierungskontakt und gleichzeitiger Überprüfung der Induktionsphase des immunologischen Gedächtnisses eingesetzt werden,der bei über 9o% aller Normalpersonen zu entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen führt.

Die biologischen und allgemeinen methodischen Grundlagen dieser Hauttest-Untersuchungen wurden in vorangegangenen Kapiteln ausführlich diskutiert.Die folgenden Abhandlungen beschränken sich daher im wesentlichen auf die Schilderung der speziellen Materialien und Verfahrensweisen,die in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kamen.

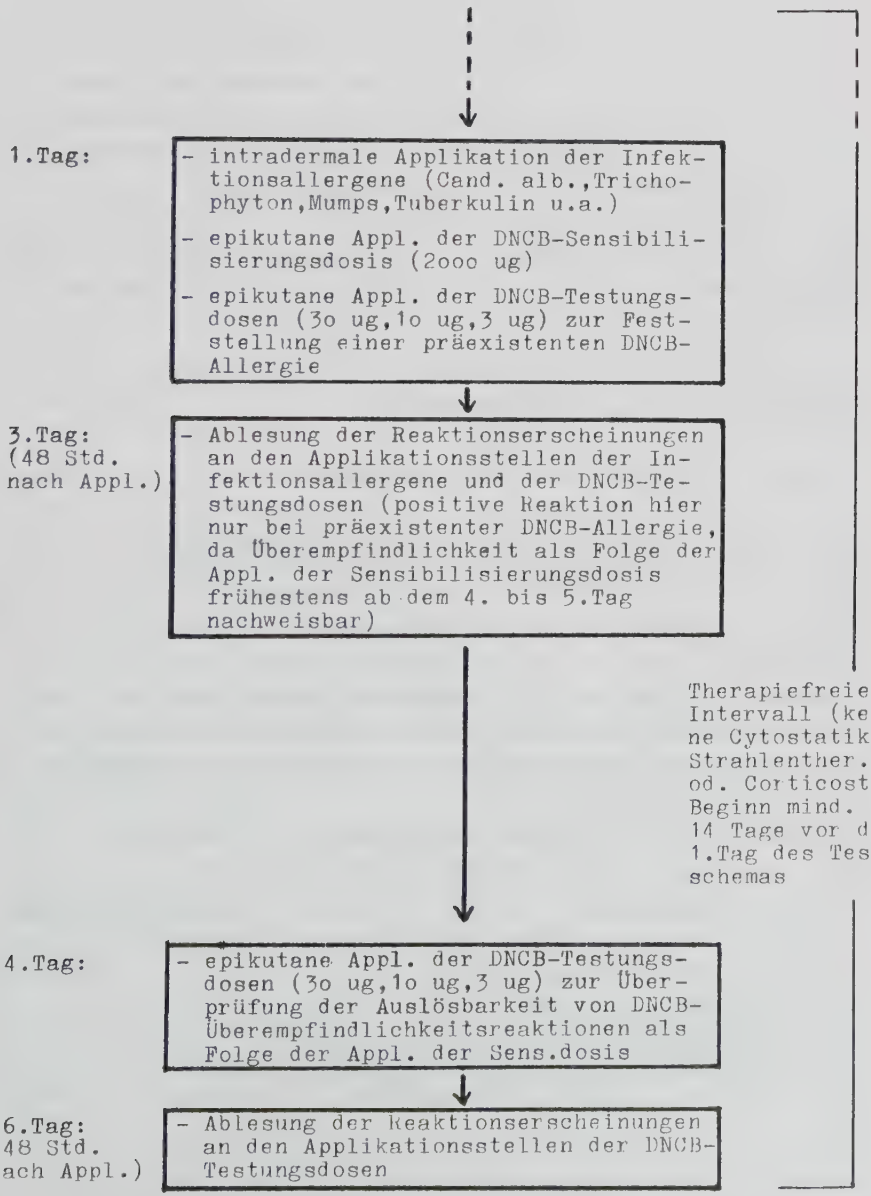
2.6.2.1. Zeitlicher Ablauf der kompletten ersten Hauttestung

Es erschien sinnvoll,die Untersuchungen allgemein in einem therapiefreien Zeitraum durchzuführen (siehe dazu S.84).

Eine vollständige Hauttestung umfaßte eine Zeitspanne von 16 Tagen:

- Am ersten Tag dieses Intervalls wurde die Applikation sämtlicher Infektionsallergene sowie der Sensibilisierungsdosis von DNCB vorgenommen. Zum Zwecke der Feststellung einer etwaigen schon präexistenten DNCB-Allergie wurden zusätzlich

Schema 1: Zeitlicher Ablauf der kompletten ersten Hauttestung auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp



auch die drei DNCB-Testungslösungen angewandt.

- Am dritten Tag - 48 Stunden später - wurden die Applikationsstellen der Infektionsallergene und der DNCB-Testungsdosen einzeln daraufhin untersucht,ob überhaupt und in welcher Art und Ausdehnung sich Reaktionserscheinungen entwickelt hatten.
- Nachdem die zur Allergie-Entwicklung gegenüber DNCB normalerweise voll hinreichende Frist vergangen war,erfolgte am 14. sowie am 16. und zugleich letzten Tag des zur Durchführung des Hauttests erforderlichen gesamten Zeitabschnitts der eigentliche DNCB-Überempfindlichkeitstest:
  Am 14. Tag wurden ausschließlich nochmals die drei Testungsmengen DNCB appliziert, 2 Tage später fand dann wiederum die Ablesung statt.

Der gesamte Testablauf ist auf Seite 87 noch einmal in einer schematischen Übersicht wiedergegeben.

2.6.2.2. Materialien und spezielle Methodik der Testung mit Infektionsallergenen

Material:

Die Auswahl der "Infektionsallergene" erfolgte nach dem schon diskutierten Kriterium einer möglichst weiten natürlichen Verbreitung (siehe S.56) und dem Aspekt der Beschaffungsmöglichkeit.
Im einzelnen fanden folgende Testsubstanzen Verwendung:

1. Candida albicans — Pilzantigene
2. Trichophyton mentagrophytes
   Trichophyton rubrum
   (Bezeichnung der Firma BENCARD:
   Lösung "G1")

3. Streptokokkus pneumoniae,Typ I — Bakterienantigene
   Streptokokkus Lancefield
   (Lösung "F1")
4. Neisseria catarrhalis
   Haemophilus influenzae
   Staphylokokkus aureus
   Klebsiella pneumoniae
   (Lösung "F2")
5. Streptokokkus viridans
   (Lösung "F4")
6. Corynebacterium hofmannii
7. Tuberkulin (TINE-Test)
8. Mumps — Virusantigen

Zusätzlich wurde als Kontrolle physiologische Kochsalzlösung appliziert.

Die unter 1 und 2 sowie 7 genannten Testsubstanzen stellen Kulturfiltrate der entsprechenden Mikroorganismen dar.Die Lösungen 3 bis 6 bestehen aus Suspensionen der entsprechenden abgetöteten Bakterien.Die Mumps-Testsubstanz ist als eine Suspension abgetöteter Mumps-Viren hergestellt.[236] Die Allergene unter 1 bis 6 und die Kontroll-Lösung wurden aus dem Sortiment der Firma BENCARD (Unternehmensgruppe BEECHAM-Pharma) bezogen (über Firma WÜLFING,Neuss). Der Tuberkulin-TINE-Test stammte von LEDERLE-Arzneimittel,CYANAMID GmbH,München. Als Mumps-Amtigen fand das entsprechende Präparat der Firma ELI LILLY AND COMPANY Indianapolis,USA,Verwendung.
Sämtliche Allergene wurden ständig gekühlt (4 bis 8 C) aufbewahrt.

Zur Injektion der Lösungen 1 bis 6 und 8 wurden 1-ml-Spritzen mit 0,01-ml-Skalenunterteilung herangezogen.Als Injektionsnadeln wurden feine Kanülen der Stärke 0,4 mm (Nr.2o) verwendet.

Methode der Applikation:

Das Vorgehen orientierte sich an entsprechenden Hinweisen der Firmen und hielt sich im übrigen an die allgemein übliche Methodik der Hauttestung.
Als Applikationsort wurde für sämtliche Allergene mit Ausnahme des Tuberkulin die Rückenhaut gewählt.[237] Der Tuberkulin-TINE-Test wurde nach Anweisung der Firma LEDERLE an der Haut des Unterarmes vorgenommen. Zunächst wurden die entsprechenden Hautareale mit einem Spray desinfiziert ("KODAN-Spray").Nachdem die Haut getrocknet war,wurden die unter 1 bis 6 und 8 genannten Allergenlösungen sowie die Kontroll-Lösung unter Verwendung der oben geschilderten Spritzen und Kanülen intradermal - in die äußeren Hautschichten - injiziert.
Von den BENCARD-Allergenen (1 bis 6) und der Kontroll-Lösung wurden jeweils 0,01 ml appliziert[238],bei dem Mumps-Antigen betrug das injizierte Lösungsvolumen nach Vorschrift der Firma LILLY demgegenüber 0,1 ml. Für jede Lösung wurde eine komplette eigene Spritze eingesetzt.Wegen der unbedingt erforderlichen Infektprophylaxe wurden selbstverständlich für jeden einzelnen Patienten neue Kanülen verwendet.[239]
Die Allergene wurden stets in der gleichen Reihenfolge mit einem ausreichenden Abstand von mehreren Zentimetern voneinander injiziert.Die Applikationsstellen wurden mit Filzstift zur Markierung einzeln eingekreist,um sie bei der späteren Ablesung zweifelsfrei identifizieren zu können (besonders im Hinblick auf negativen Testausfall).
Mit dem TINE-Test am Unterarm wurde ebenfalls ein intradermaler Hauttest durchgeführt,wobei das Tuberkulin durch die Stahlzinken der jeweils nur einmal zu verwendenden besonderen Teststempel appliziert wird.Auch dieser Injektionsort wurde markiert.

Die Applikation sämtlicher "Infektionsallergene" wurde am ersten Tag des gesamten Testschemas vorgenommen,jeweils 48 Stunden später fand die Ablesung des Testausfalls statt (siehe dazu S.94).

2.6.2.3. Materialien und spezielle Methodik der Testung mit DNCB

Material :

DNCB (Dinitrochlorbenzol,genau: 1-Chlor-2,4-Dinitrobenzol;Artikel Nr.2427 der Firma MERCK,Darmstadt) wurde in Aceton gelöst (DNCB ist wasserunlöslich[24o]).
Vier verschiedene Konzentrationen wurden hergestellt:

Zur Sensibilisierung:

- 2 %ige Lösung von DNCB in Aceton (entspricht einer Menge von 2ooo ug pro 0,1ml)

Zur Überempfindlichkeitstestung:

- 0,3 %ige Lösung (= 3o ug / 0,01 ml)
- 0,1 %ige Lösung (= 1o ug / 0,01 ml)
- 0,03 %ige Lösung (= 3 ug / 0,01 ml)

Die Lösungen wurden in Glasflaschen mit Gummistopfen luftdicht aufbewahrt und ständig gekühlt (4 bis 8 C).
In der Hälfte des gesamten Untersuchungszeitraumes,nach etwa 6 Monaten,wurden sämtliche Lösungen nach dem gleichen Vorgehen neu angesetzt. Gleichzeitige Testung mit den alten und neuen Lösungen an einer Reihe von Patienten ergab völlig identische Resultate,wobei DNCB-positiver Testausfall jeweils in gleicher Weise nach den verschiedenen Konzentrationen fein abgestuft war. Es war damit erwiesen,daß die Wirksamkeit der DNCB-Testungslösungen - bei der angegebenen Lagerung - sich über den entsprechenden monatelangen Zeitraum nicht vermindert hatte.Für die höher konzentrierte Sensibilisierungslösung konnte man demnach dasselbe annehmen.

Zur entsprechenden epikutanen Applikation wurden die DNCB-Lösungen jeweils auf spezielles Testpflaster ("LEUKOTEST",gebrauchsfertige Testpflaster für die epikutane Läppchenprobe,BEIERSDORF AG,Hamburg) aufgetropft.Dieses Pflaster besteht aus einem "haut-

freundlichen" Klebeband,auf dem 1cm durchmessende,kreisförmige flache Wattestückchen aufgebracht sind,die gegen die Klebefläche durch eine indifferente Kunststoff-Folie isoliert und durch einen Schutzring aus Zellglas begrenzt sind.[241]

Methode der DNCB-Testung:

Das technische Vorgehen der Hauttestung mit DNCB hielt sich eng an den entsprechenden Standardisierungsvorschlag von BLEUMINK und Mitarbeitern aus dem Jahr 1974.[242]
Dieses Verfahren bietet zwei Vorteile: Zum einen sind die DNCB-Testungsmengen so bemessen,daß "falsch-positive" Testbewertung als Folge von unspezifischen,irritativ-toxischen Reaktionen weitgehend vermieden werden kann.Zum andern wird gegenüber dem von anderen Autoren beschriebenen Verfahren - bekannt vor allem die Arbeit von CATALONA und Mitarbeitern[243] - eine Minderung des Aufwands erreicht: Während das von jenen Autoren als Kriterium für die Bewertung des DNCB-Tests herangezogene "flare-up"-Phänomen (siehe S.60) wegen seines zeitlich variablen Auftretens und der Überschneidung mit toxisch-irritativen Reaktionen eine häufigere Untersuchung der Testpersonen erfordert,genügt es bei der von BLEUMINK vorgeschlagenen Methode,eine einmalige Testbewertung zu einem vorher festgelegten und stets gleichbleibenden Zeitpunkt vorzunehmen.

Sensibilisierung gegen DNCB:

Die Sensibilisierungsdosis von DNCB wurde am ersten Tag des gesamten Testablaufes appliziert (siehe S.87).
In einer entsprechenden Spritze wurden 0,1 ml der 2 %igen DNCB-Lösung aufgezogen (was einer DNCB-Menge von 2ooo ug entspricht) und auf den Watteabschnitt des Testpflasters aufgetropft.Das Pflaster wurde unmittelbar danach auf den Rücken des Patienten aufgeklebt und verblieb dort für 24 Stunden.

DNCB-Überempfindlichkeitstestung:

14 Tage nach Applikation der Sensibilisierungsdosis (siehe S.87) wurde geprüft,ob DNCB-Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst werden konnten. In drei gesonderten Spritzen wurden die ent-

sprechenden Testlösungen (0,3 %; 0,1 %; 0,03 % DNCB) aufgezogen,anschließend wurden jeweils 0,01 ml der einzelnen Konzentrationen auf drei entsprechende Pflaster aufgetropft,was DNCB-Testmengen von 3o ug, 1o ug und 3 ug entspricht.
Die Pflaster wurden sofort auf den Rücken aufgeklebt,wobei darauf geachtet wurde,andere als die bisher schon im Verlaufe der Testung benutzten Applikationsstellen heranzuziehen.Die Applikationsorte der drei Pflaster wurden auf der Haut markiert. Der Patient wurde angewiesen,die Pflaster nach 24 Stunden wieder zu entfernen.[244] Dadurch wird erreicht,daß mögliche Hautreizungen durch das Testpflaster selbst bis zum Ablesetermin abgeklungen sind und die Beurteilung des DNCB-Testes nicht erschwert wird.

Die Beurteilung des Testausfalls erfolgte 48 Stunden nach Applikation der Pflaster (siehe unten).

Ausschluß einer praeexistenten DNCB-Allergie:

Um eine - seltene - im bisherigen Leben bereits erworbene Sensibilisierung ausschließen zu können und damit sicher zu sein,daß auch die eigentliche Allergisierungsphase ("Primärantwort" mit Induktion des immunologischen Gedächtnisses,siehe S.61) im DNCB-Test zur Überprüfung gelangt,wurden am ersten Tag des Testschemas - gleichzeitig mit der Sensibilisierungsdosis - auch die drei DNCB-Testmengen appliziert.
Allergische Reaktion war hier nach 48 Stunden nur bei praeexistenter DNCB-Allergie zu erwarten,da Überempfindlichkeitsreaktionen als Folge der Sensibilisierungsdosis frühestens ab dem 4. oder 5. Tag auslösbar werden (siehe S.60).

2.6.2.4. Testablesung und Dokumentation der Befunde

Die Hauttestungen mit Infektionsallergenen und mit DNCB wurden 48 Stunden nach Applikation der Antigene abgelesen und dokumentiert.
Zur Unterscheidung verschiedener Arten von Reaktionserscheinun-

gen wurde folgende Einteilung gewählt:[245]

ERYTHEM	(Rötung)	= 1
INDURATION	(tastbare Schwellung)	= 2
VESIKULATION	(Bläschenbildung)	= 3
ULCERATION	(offene Wunde)	= 4

Bei der intradermalen Testung mit Infektionsallergenen wurde zusätzlich noch die Ausdehnung der Hauterscheinungen an den einzelnen Applikationsstellen anhand der Bestimmung des Durchmessers in Millimetern (nur ganze Zahlen) festgelegt.Auch weil die Reaktionserscheinungen nie völlig geometrisch gleichmäßig ausgebildet sind,ist dieses Maß selbstverständlich keine absolut exakte Angabe.
Die an den einzelnen Teststellen abgelesenen Befunde wurden in dem für jeden Patienten angelegten Testbogen unter Vermerk des Testdatums dokumentiert,wobei die zutreffenden Reaktionskennzahlen sowie auch die Millimeterangaben neben der Auflistung der entsprechenden Testsubstanzen eingetragen wurden.
(Bezüglich gewisser - unwesentlicher - Differenzen im Erscheinungsbild von epikutanen und intradermalen Hauttestreaktionen siehe S.56)

2.6.2.5. Begleiterscheinungen der Hauttestung

Im allgemeinen brauchen die Teststellen nicht speziell versorgt zu werden,die provozierten Reaktionserscheinungen bilden sich selbst innerhalb von mehreren Tagen (in einigen Fällen: bis Wochen) wieder völlig zurück. An den Applikationsstellen der DNCB-Lösungen,besonders der Sensibilisierungskonzentration,kann jedoch noch länger eine bräunliche Pigmentierung bestehen bleiben.[246]
Ein heftigerer - lokal begrenzter - Testausfall mit subjektiven Beschwerden (einschließlich eines starken "flare-up" an der DNCB-Sensibilisierungsstelle) wurde im Anschluß an die Testablesung mit einer Corticosteroid-Creme (zum Beispiel ULTRALAN) zum Abklingen gebracht.[247]

Von den Hauttestuntersuchungen zur Diagnostik allergischer Erkrankungen (siehe S.50) ist bekannt geworden,daß es in Einzelfällen bei hochgradig vorsensibilisierten Patienten durch die Applikation des entsprechenden Allergens zu Generalisationserscheinungen bis hin zur Symptomatik des Kreislaufschocks kommen kann.Nach WERNER und RUPPERT,"Praktische Allergiediagnostik", sind solche Reaktionen jedoch sehr selten.[248]
Bezüglich der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Hauttests auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen sind in der gesamten zitierten Literatur derartige Allgemeinerscheinungen nicht in einem einzigen Fall berichtet.Es sei hier vorweggenommen,daß bei den in der vorliegenden Untersuchung vorgenommenen Hauttestungen an über 7o Personen (einschließlich der Gruppe von Patienten mit verschiedenen Neoplasmen) keinerlei über das weiter oben geschilderte Ausmaß lokaler Reaktion hinausgehenden Erscheinungen beobachtet wurden.

2.6.2.6. Information und Instruktion der Patienten

Vor Beginn der Hauttestung wurde für den jeweiligen Patienten zunächst ein Testbogen mit den Personalien angelegt.
Es wurde ferner eine kurze Anamnese bezüglich irgend welcher bei dem Patienten bisher aufgetretenen allergischen Erscheinungen vorgenommen,wegen der speziellen Zusammensetzung der Mumps-Testsubstanz[249] wurde hierbei ausdrücklich nach Unverträglichkeit gegenüber Hühnereiweiß gefragt.

Bevor der Patient über die anschließenden konkreten Maßnahmen zur Applikation der Allergene - Injektionen und Pflastertest - in Kenntnis gesetzt wurde,erfolgte eine ausführlichere Information über den Zweck der Hauttestung. Es wurde erklärt,daß der Hauttest dazu dienen sollte,das körpereigene Abwehrsystem zu überprüfen,das die Aufgabe hat,alle möglichen Krankheitserreger zu bekämpfen und krankes Gewebe wegzuräumen.Um dieses Abwehrsystem - und zwar speziell bestimmte weiße Blutkörperchen - zu testen,würden eine Reihe spezieller Fremdsubstanzen in geringer

Menge in die Haut gebracht.Diese Fremdstoffe könnten von den weißen Blutkörperchen normalerweise zumindest zu einem Teil erkannt und bekämpft werden,woraufhin weitere solche weißen Blutkörperchen zu dieser Stelle gerufen würden,was schließlich insgesamt zu einer sichtbaren,begrenzten kleinen Entzündungserscheinung mit Rötung und Schwellung führen würde. Zur Ausbildung solcher Reaktionen sei bei den Spritzentesten außer einem intakten Abwehrsystem erforderlich,daß im bisherigen Leben schon einmal ein Kontakt mit diesen Substanzen stattgefunden habe.Bei dem Pflastertest werde dagegen dieser erste Kontakt zu Beginn des Testablaufes selbst vorgenommen.In der darauf folgenden Zeit habe das Abwehrsystem Gelegenheit,die entsprechende normale Reaktion zu lernen,was erst nach 14 Tagen überprüft werden könne,wodurch die zeitliche Ausdehnung des gesamten Hauttestablaufs und die Notwendigkeit mehrerer Termine erklärt werde.

Die Patienten wurden also ausdrücklich darauf hingewiesen,daß die Entwicklung der - subjektiv möglicherweise belästigenden - Hauterscheinungen ein beabsichtigtes und erwünschtes,weil normale Reaktion anzeigendes Ereignis darstellt.

Es wurde ferner ausdrücklich erläutert,daß die Hauttestung zwar eventuell leichte Lokalsymptome (Jucken,Brennen) hervorruft,dagegen in aller Regel das Allgemeinbefinden in keiner Weise beeinträchtigt. Die Patienten wurden jedoch instruiert,sich unbedingt umgehend mit der Klinik - oder einer anderen medizinischen Einrichtung - in Verbindung zu setzen,falls wider Erwarten sehr starke lokale Reaktionen oder weitergehende Beeinträchtigungen auftreten sollten.

Die Testpersonen wurden gebeten,die Pflaster jeweils nach 24 Stunden zu entfernen. Sämtliche Teststellen sollten nicht mit Wasser in Berührung kommen und auch mechanisch (Scheuern,Kratzen) nicht gereizt werden.

Schon aus prinzipiellen Gründen wurde Wert darauf gelegt,den Patienten weitgehende Einsicht über den Sinn der Maßnahmen und den Ablauf des Testgeschehens zu vermitteln,daneben hatte diese Information auch den praktischen Effekt,daß die Patienten durch

einsichtiges Verhalten und entsprechende Mitarbeit zum Ablauf des Testes beitrugen und wegen der provozierten lokalen Reaktionserscheinungen und etwaiger damit verbundener Beschwerden keine Beunruhigung zeigten.

2.6.2.7. Abweichung der Methodik bei der wiederholten Hauttestung

Bei den meisten Patienten wurde nach einem Zeitraum von mehreren Monaten die Hauttestung auf zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen ein zweites Mal vorgenommen.
Die Anwendung der Infektionsallergene entsprach bei diesem Wiederholungstest völlig dem schon für den ersten Hauttest geschilderten Verfahren.

Bezüglich der Testung mit DNCB wurden jedoch gewisse Abweichungen im Vorgehen erforderlich. Dabei war eine Orientierung an den vorgegebenen DNCB-Test-Standardisierungsvorschlägen nicht mehr möglich,da sich diese nur mit einmaliger Hauttestung beschäftigten.
Zur Erklärung der notwendigen Änderungen soll an dieser Stelle nochmals auf die immunologischen Grundlagen eingegangen werden:

Das Vermögen,Überempfindlichkeitsreaktionen auszubilden,ist - wie schon erläutert (siehe S.52) - an die Voraussetzung gebunden,daß aufgrund vorausgehenden Kontaktes mit demselben Antigen bereits eine spezielle Änderung der Reaktionslage des Körpers eingetreten ist.Diese Veränderung beruht auf den Vorgängen der immunologischen "Primärantwort" mit Ausbildung des immunologischen Gedächtnisses (siehe S.44).Erst wenn diese spezifische "Sensibilisierung" erfolgt ist,kann ein erneuter Kontakt mit dem speziellen Antigen zur bekannten Überempfindlichkeitsreaktion führen.Bei den immunologischen Abläufen während der geschilderten kompletten ersten DNCB-Hauttestung lassen sich also zwei verschiedenartige Vorgänge abgrenzen:
- Durch Kontakt mit der Sensibilisierungsdosis werden -bei funktionstüchtigem Immunsystem - entsprechende Paratope tra-

gende T-Zellen zur Proliferation und Differenzierung angeregt, was zur Induktion des immunologischen Gedächtnisses führt (siehe S.44).
- Die neugebildeten über den Organismus verteilten spezifischen Lymphozyten lösen bei erneutem Kontakt mit dem Allergen (Applikation der Testungsdosen) die intensive Überempfindlichkeitsreaktion aus - wiederum funktionstüchtiges Immunsystem vorausgesetzt.

Defekte in der Funktionstüchtigkeit des T-Zell-Apparates könnten nun theoretisch sowohl den einen als auch den anderen, beziehungsweise beide Komplexe gleichzeitig betreffen. Der entsprechende Testausfall wäre in jedem Fall negativ, eine Differenzierung des Defekts ist aus dem Ergebnis nicht möglich.
Wenn ein bestimmtes Patientenkollektiv bei der ersten Hauttestung häufiger (vom normalen Prozentsatz abweichend) negativen DNCB-Testausfall gezeigt hat, so kann theoretisch zum Beispiel der Fall vorliegen, daß die Sensibilisierungsphase zwar ganz normal vor sich ging, jedoch die Fähigkeit der neugebildeten T-Lymphozyten zur anschließenden Ausbildung entsprechender Überempfindlichkeitsreaktionen (das heißt Effektorzell-Funktionen wie zum Beispiel Lymphokin-Abgabe) gestört war. In diesem Falle könnte es bei der Wiederholungstestung nach dem Intervall von mehreren Monaten genügen, ausschließlich die Testungsdosen noch einmal zu applizieren: Bei einer zwischenzeitlichen Besserung der Effektorzell-Funktionen wäre - aufgrund des intakten Sensibilisierungsgeschehens - nun eine positive Reaktion zu erwarten.
Auf die - ausschließliche - Annahme dieser Konstellation stützte sich offenbar das Schema der Wiederholungstestung, das von PALENCIA und Mitarbeitern angegeben ist.[250] Hierbei wurde nur einmalig - vor der ersten Testung - ein Sensibilisierungskontakt hergestellt, bei den Wiederholungsuntersuchungen wurde ausschließlich die Testungsdosis appliziert.

Negativer DNCB-Testausfall bei der ersten Hauttestung kann theoretisch jedoch genauso gut bedeuten, daß wegen eines entsprechenden T-Zell-Defektes sich schon die notwendige Sensibilisierung

nicht hatte entwickeln können. In diesem Falle würde die ausschließliche Applikation der Testungsmengen bei einer Wiederholungsuntersuchung auch bei zwischenzeitlicher Restitution der betreffenden T-Zell-Funktionen keine Reaktion hervorbringen und damit ein "falsch-negatives" Ergebnis anzeigen.

Schließlich ist auch noch denkbar,daß eine durch Überempfindlichkeitsreaktion im ersten Hauttest erwiesene Sensibilisierung sich im Verlaufe des daran anschließenden Intervalls bis zur Wiederholungsuntersuchung wieder verlieren könnte,so daß ohne erneute Applikation der Allergisierungsdosis die DNCB-Reaktivität wiederum "falsch-negativ" eingeschätzt würde.

Dieser Problematik ist man in anderen Arbeiten[251] dadurch entgangen,daß offensichtlich grundsätzlich das gleiche DNCB-Testschema wie beim erstenmal verwendet wurde,das heißt,man hat also offenbar grundsätzlich auch erneut die Sensibilisierungsdosis appliziert.Zweifelsfrei geht dies jedoch aus dem Kontext der genannten Arbeiten nicht hervor,und aus der Tatsache,daß diesbezüglich keine ausdrücklichen Angaben gemacht wurden, scheint zu folgen,daß der entsprechenden Problematik offenbar keine allzu große Aufmerksamkeit beigemessen wurde.

Als Konsequenz der genannten zwingenden Überlegungen wurde in der vorliegenden Studie eine erneute Applikation der Sensibilisierungsdosis bei der Wiederholungstestung im gesamten Ablauf zumindest stets vorgesehen - um einen entsprechenden Teil der Patienten jedoch nicht unnötigen Maßnahmen mit belästigenden Hauterscheinungen auszusetzen,wurde sinnvoller Weise zunächst einmal getestet,ob aufgrund einer vom ersten Test her noch bestehenden Sensibilisierung auf die erneute Applikation der Testkonzentrationen allein schon die gewünschte Überempfindlichkeitsreaktion zu erhalten war.Erst bei negativem Ausfall dieser Testung wurde eine erneute Sensibilisierung angeschlossen.

Damit ergab sich beim zweiten Hauttest insgesamt folgendes Vorgehen:

Schema 2: Zeitlicher Ablauf der kompletten zweiten Hauttestung (Wiederholungstestung) auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp

(Intervall von 4 bis 6 Monaten zur vorausgegangenen 1.Testung)

1.Tag:

- intradermale Applikation der Infektionsallergene
- epikutane Applikation der DNCB-Testungsdosen (3o ug,1o ug,3 ug) zur Überprüfung der Auslösbarkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen als Folge der Appl. der Sensibilisierungsdosis im vorangegangenen ersten Test

3.Tag: (48 Std. nach Appl.)

- Ablesung der Reaktionserscheinungen; im Falle positiver Reaktion auf die Applikation der DNCB-Testungsdosen ist die Wiederholungstestung beendet.Bei DNCB-negativem Testausfall wird ein erneuter Sensibilisierungskontakt durch Appl. der 2ooo ug-Dosis hergestellt.

Therapiefreies Intervall (keine Cytostatika, Strahlentherap. od. Corticost.) Beginn mind. 14 Tage vor dem 1.Tag des Testschemas

Nur bei DNCB-negativem Testergebnis am 3. Tag:

14.Tag:

- epikutane Appl. der DNCB-Testungsdosen (3o ug,1o ug,3 ug) zur Überprüfung der Auslösbarkeit von DNCB-Überempfindlichkeitsreaktionen als Folge der erneut. Appl. d. Sens.dos.

16.Tag: (48 Std. nach Appl.)

- Ablesung der Reaktionserscheinungen an den Applikationsstellen der DNCB-Testungsdosen

2.6.2.8. Der Testablauf bei der Wiederholungstestung

- Am ersten Tag des Testablaufs wurden sämtliche Infektionsallergene und (ausschließlich) die drei DNCB-Testungsmengen appliziert;das detaillierte technische Vorgehen war mit dem bei der ersten Testung schon beschriebenen völlig identisch.
- Am dritten Tag erfolgte wiederum die Ablesung. Wurde an den Applikationsstellen der DNCB-Testungskonzentrationen deutlich positive Reaktion beobachtet,war der gesamte Wiederholungstest damit abgeschlossen,die Termine am 14. und 16. Tag konnten entfallen.
  Bei negativem DNCB-Testausfall wurde jedoch sogleich erneut die Sensibilisierungsdosis appliziert.
- Bei notwendiger Wiederholung des Sensibilisierungskontaktes aufgrund des beschriebenen negativen Testausfalls erfolgte am 14. und 16. Tag in bekannter Weise wieder die Prüfung,ob nun Überempfindlichkeitsreaktion auslösbar wurde.

Eine schematische Übersicht des Ablaufs der Wiederholungstestung findet sich auf S.100.

2.7. Hauttestbefunde und Auswertung

2.7.1. Auflistung der Befunde

In entsprechenden Tabellen (siehe S.1o4 und S.1o6) sind für Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie jeweils die Hauttestresultate der einzelnen Patienten aufgeführt. Die Ergebnisse der ersten Testung und - soweit vorgenommen - des Wiederholungstests sind zur besseren Überschaubarkeit nebeneinander dargestellt.

Zusätzlich zu den Resultaten dieser in der vorliegenden Arbeit speziell untersuchten Krankheitsgruppen werden ferner auf Seite 108 bis Seite 110 die entsprechenden Daten der geschilderten (siehe S.85) "Vergleichsgruppe" verschiedener anderer Neoplasmen angefügt (nur einmalige Testung).

Im folgenden wird unter Berücksichtigung der betreffenden grundlegenden Resultate zunächst der Auswertungsmodus festgelegt,anschließend wird die eigentliche Auswertung nach den speziellen Fragestellungen (siehe S.76) vorgenommen.

2.7.2. Allgemeinere Ergebnisse und endgültige Festlegung des Auswertungsmodus

2.7.2.1. Zusammenhang der Reaktionserscheinungen Erythem,Induration und Vesikulation

Wie auf Seite 94 beschrieben,wurde bei der Ablesung der Hauttests grundsätzlich zwischen vier bestimmten "Arten" von Reaktionserscheinungen unterschieden,die nach Vorkommen einzeln dokumentiert wurden. Drei dieser Erscheinungen - Erythem,Induration,Vesikulation - wurden im Verlaufe der vorliegenden Testungen auch tatsächlich beobachtet,Ulceration trat nicht auf.

Wie zu erwarten,bestätigten jedoch die Ergebnisse der Hauttestungen die allgemeine Erfahrung,daß diese Entzündungserschei-

nungen nicht unabhängig voneinander auftreten: Bei Vorliegen einer Induration war stets auch ein Erythem zu beobachten,Vesikulation schloß wiederum Induration und Erythem mit ein.Gegensätzliche Testergebnisse wurden nicht gefunden.
Es werden also ganz offensichtlich mit der Reihenfolge Erythem - Induration - Vesikulation (- Ulceration) die natürlichen Entwicklungsmöglichkeiten von Hautreaktion beschrieben.

2.7.2.2. Problematik der Abgrenzung von spezifischer Überempfindlichkeitsreaktion und unspezifisch-irritativen Effekten

Es ist nun nicht ohne weiteres möglich,die beobachteten Hauterscheinungen an den Applikationsstellen der Allergene mit spezifischer,T-Lymphozyten-vermittelter Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp gleichzusetzen,da die Reaktionserscheinungen Erythem,Induration und Vesikulation nicht ausschließlich auf diesen speziellen immunologischen Vorgang beschränkt sind.
Es muß damit gerechnet werden,daß bei der Hauttestung - zumindest zu einem Teil - etwa auch mechanisch-irritative Effekte durch die Vorgänge der Applikation selbst und nicht-allergische, rein toxische Effekte durch entsprechende zusätzliche Eigenschaften der angewandten Substanzen auftreten könnten,was dann in Folge der Gewebsschädigung zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion führt.

Rein vom klinisch-morphologischen Erscheinungsbild her sind unspezifische und spezifische Reaktion kaum differenzierbar.[252]

Um die unspezifischen,"falsch-positiven" Resultate bei der Auswertung dennoch weitgehend ausschließen zu können,finden bei der nachfolgenden Erarbeitung des Auswertungsmodus die Ergebnisse entsprechender eigener "Kontroll-Testungen" und die Vorschläge anderer Autoren Berücksichtigung.

Tabelle 3: Chronische lymphatische Leukämie: Urliste der Hauttestbefunde

Anz. Pat.	Stadium		DNCB											Kontrolle	
	1. Test	2. Test	1. Test				2. Test							1. Test	2. Test
			Vorsens.?				ohne erneute Sensib.			nach erneuter Sensib.					
			0,3 %	0,3 %	0,1 %	0,03 %	0,3 %	0,1 %	0,03 %	0,3 %	0,1 %	0,03 %			
1	C	C													
2	C	C		◈	•		⊛	⊛	◈	nicht	notwendig!				
○ 3	C	E													
4	A	A								◈	◈			•2	
5	B	B								◈	◈			•2	
○ 6	B	B													
7	B	B		•											
8	C	C								◈	◈				
9	E	E													
○ 10	E	C													
11	nicht	bek.													•3
12	A	A		•			⊛	⊛	•	nicht	notwendig!				
13	A			•			— nicht durch -			geführt —					n.d.
○▽ 14	E	C	•	•											

• = Erythem ◈ = Erythem und Induration ⊛ = Erythem, Indurat. u. Vesikulation

△ : 1. Test während zytostatischer Therapie durchgeführt

▽ : 2. Test während zytostatischer Therapie durchgeführt

○ : zwischen 1. und 2. Test zytostatische Ther. durchgef.

(Fortsetzung von Tab. 3)

CAND. ALB.		TRICHOPHYT.		MUMPS		BAKT. GR. F1		BAKT. GR. F2		BAKT. GR. F4		COR. HOFM.		TINE-TEST	
1. Test	2. Test	1. Test	2. Test	1. Test	2. Test	1. Test	2. Test	1. Test	2. Test	1. Test	2. Test	1. Test	2. Test	1. Test	2. Test
	5			15	15	7	5	5	10			2			
2		6	7	10	6	8	7	6	6	5	6			10	13
		6	3		3	4		3	3	4					
2	3	2	5	12	15	2	8	2	7			2	2	8	10
2		4	4	3	2		4	4	12		3			n.d.	n.d.
	8		5	15	20	10	8	8	5	8		8		10	10
			5		6	5	10	6	5		5	5	6	10	10
5	7	7	7	10	8	5	7	4		2			4	8	8
7	6	7	6	14	12	7	7	10	10					12	12
			5	3	9	5	5	5	8	8	4		4		
		7	7	7	7	6	8	7	8	4	6		5	10	10
		6	6	7	10	5	5		7	4	4	4	7	15	25
	n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.
		7		10	6	3		4	4						

= keine Reaktion

7 = Reaktionsausdehnung in Millimetern

n.d. : Test wurde nicht durchgeführt

Tabelle 4: Multiples Myelom: Urliste der Hauttestbefunde

Anz. Pat.	Stadium		DNCB										Kontrolle	
	1. Test	2. Test	1. Test				2. Test						1. Test	2. Test
			Vorsens.!				Ohne erneute Sensib.			nach erneut. Sens.				
			0,3%	0,3%	0,1%	0,03%	0,3 %	0,1%	0,03%	0,3 %	0,1 %	0,03%		
1	I A	I A		⊛	◈	◈	⊛			nicht notwendig!			● 2	
♂♀ 2	III A	III A		●						◈	◈			● 3
3	I A	I A		◈	◈		◈	◈ 1		nicht notwendig!			● 6	
♂♀ 4	III A	III A					●			◈				
♂ 5	II A	II A		◈	●					◈	●			
6	I A	I A												
♂ 7	II A	I A		◈			◈			nicht notwendig!				
8	III A			⊛	◈		— nicht durch-			geführt —				n.d.
9	I A			◈			— nicht durch-			geführt —			● 2	n.d.
♂ 10	II A	I A												
♂ 11	II A	III A												
♂♀ 12	III A	III A												
13	I A	I A		●										
△♂♀ 14	I A	I A	●	◈	●					⊛				
♂ 15	I B	III B												
♂ 16	III A	II A					◈	●		nicht notwendig!				
♂ 17	I A	I A		◈						⊛				
18	I A			◈			— nicht durch-			geführt —				n.d.
19	I A			⊛	⊛	●	— nicht durch-			geführt —				n.d.

Erläuterung der Zeichen und Ziffern siehe Tab.3 auf S.104

(Fortsetzung von Tab. 4)

CAND. ALB.		TRICHOPHYT.		MUMPS		BAKT.GR.F1		BAKT.GR.F2		BAKT.GR.F4		COR. HOFM.		TINE - TEST	
1.Test	2.Test	1.Test	2.Test	1.Test	2.Test	1.Test	2.Test	1.Test	2.Test	1.Test	2.Test	1.Test	2.Test	1.Test	2.Test
2		3	2	12	18	3	5	5	8		3		3	5	
				10	6	8	5		5			3	3	25	12
3		7	7	10	8	6	7	8	10	8	6	5	5	14	10
2				6	4	4	5	6	6	4	3			10	14
3	5	6	12	10	10	10	10	8	8		3			12	15
		6	6	12	10			5	5		6			8	12
		4	7	6	6	4		3	7	5	3			8	10
	n.d.	7	n.d.	12	n.d.	8	n.d.	5	n.d.		n.d.	4	n.d.	25	n.d.
3	n.d.		n.d.	12	n.d.	7	n.d.	6	n.d.	4	n.d.		n.d.	12	n.d.
10	6	10	7	12	10	10	8	10	10		6	4	3	10	10
		2		3	5	3		4		5		5			
	3	10	7	12	10		6	2	3	2	3		3	15	12
				5	5	7	6	8	7	6	5				
		8	6	7	10	7	10	7	7	3	6	3		14	14
		6	4	7	10	3		3	7						
3				5	5	3		5	5					5	
3	8	4	9	10	14	7	9	7	9		4	3		12	12
	n.d.		n.d.	15	n.d.	4	n.d.	6	n.d.	3	n.d	3	n.d.	10	n.d.
	n.d.	5	n.d	10	n.d	6	n.d	9	n.d.	6	n.d.		n.d.		n.d

Tabelle 5,I : Verschiedene maligne Neoplasien:Urliste der Hauttestbefunde (nur einmalige Testung)

Anz. Pat.		DNCB Vorsens.? 0,3 %	DNCB 0,3 %	DNCB 0,1 %	DNCB 0,03%		Kontr.	Cand. alb.	Tri-chophyt.	Humps	Bakt. Gr.F1	Bakt. Gr.F2	Bakt. Gr.F4	Coryn. Hofm.	Tine-Test
1										n.d.				n.d.	n.d.
2										n.d.				n.d.	n.d.
3										n.d.		◉ 8	◉ 5	n.d.	n.d.
4			•					◉ 10	◉ 8	n.d.	◉ 8	◉ 8		n.d.	n.d.
5									◉ 5	n.d.	◉ 6	◉ 5	n.d.	• 3	n.d.
6			◉	◉					◉	n.d.	• 2	◉ 5	n.d.	• 2	n.d.
7								◉ 8	◉ 6	n.d.	◉ 8	◉ 8	n.d.	◉ 3	n.d.
8										n.d.	◉ 4	n.d.	n.d.	• 4	n.d.
9								◉ 8		n.d.	◉ 4				n.d.
10									◉ 3	n.d.		• 2	◉ 4		n.d.
11								◉ 3		n.d.					n.d.
12									n.d.	n.d.		n.d.	n.d.		n.d.
13								◉ 4		n.d.	◉ 3	◉ 3		◉ 3	n.d.
14			◉	◉					◉ 3	n.d.	◉ 7	◉ 9	◉ 6	◉ 6	n.d.
15			◉	•						n.d.	◉ 3		◉ 2		n.d.
16			n.d.	n.d.	n.d.					n.d.					n.d.

Erläuterung der Zeichen und Ziffern siehe Tab.3 auf S.104

Tabelle 5,II : Verschiedene maligne Neoplasien: Urliste der Hauttestbefunde (nur einmalige Testung)

Anz. Pat.		Vorsens.? DNCB 0,3 %	DNCB 0,3 %	DNCB 0,1 %	DNCB 0,03 %		Kontr.	Cand. Alb.	Tri-choph.	Mumps	Bakt. Gr. F1	Bakt. Gr. F2	Bakt. Gr. F4	Coryn. Hofm.	Tine-Test
17		◈	n.d.	n.d.	n.d.			◈ 8		n.d.					n.d.
18			n.d.	n.d.	n.d.					n.d.					n.d.
19							● 2	◈ 7	◈ 6	◈ 10	◈ 6	◈ 5	◈ 4	◈ 2	n.d.
20			◈	●					◈ 10	◈ 19	◈ 6	◈ 6	◈ 5	◈ 4	◈ 16
21									◈ 4	◈ 8	● 4	● 4			n.d.
22			◈							◈ 10	● 2				n.d.
23									● 3	◈ 8	● 3	● 6	● 2	● 2	
24									● 5	◈ 8	● 3	◈ 5	● 2	● 2	◈ 8
25															◈ 15
26							● 3			◈ 10	◈ 4	◈ 5		● 3	
27			◈	◈				◈ 3		◈ 9	◈ 6	◈ 8			● 10
28			◈						◈ 6	◈ 10	◈ 8	◈ 5		◈ 5	◈ 12
29			◈					◈ 5		◈ 8	◈ 3	◈ 4			
30			◈						● 2	◈ 12	◈ 5	◈ 5			
31			◈							◈ 3	◈ 5	◈ 6	◈ 5	● 5	
32			n.d.	n.d.	n.d.				◈ 8	◈ 15	◈ 3	◈ 7	◈ 4		◈ 10
33			◈							◈ 3	◈ 3	● 2			
34		●							● 3	◈ 6	◈ 8	◈ 7	◈ 5	◈ 4	● 7
35									◈ 9	◈ 42	◈ 5	◈ 3			

Erläuterung der Zeichen und Ziffern siehe Tab.3 auf S.104

Tabelle 5,III : Verschiedene maligne Neoplasien:Urliste der Hauttestbefunde (nur einmalige Testung)

ANZ. PAT.		DNCB Vorsens.? 0,3 %	DNCB 0,3 %	DNCB 0,1 %	DNCB 0,03%		KONTR.	CAND. ALB.	TRI-CHOPH.	MUMPS	BAKT. GR.F1	BAKT. GR.F2	BAKT. GR.F4	CORYN. HOFM.	TINE-TEST
36			⊗	◈						◈10	◈3	◈5			
37			•						◈5	◈8	◈5		◈5		◈10
38		•	◈						•3	◈10	◈3	◈5			
39		•							◈5	◈8	◈5	◈6	•5		◈12
40									◈6	◈8	◈5	◈10	◈2	◈5	
41													◈4	•4	◈3
42								•3	•4	◈10	◈7	◈7	•2	◈4	
43		•	◈							◈7		◈4			
44		•	◈							◈5	◈3	◈3	•4	•4	

Erläuterung der Zeichen und Ziffern siehe Tab.3 auf S.104

2.7.2.3. Beobachtungen und Überlegungen bezüglich der DNCB-Test-Auswertung

Die Festlegung der Art und Weise der DNCB-Test-Auswertung erfolgte entsprechend der im DNCB-Test-Standardisierungsvorschlag von BLEUMINK und Mitarbeitern angeführten Abgrenzung der speziellen Überempfindlichkeitsreaktion von unspezifischen Hauterscheinungen.[253]
Zum Zwecke dieser Abgrenzung applizierten BLEUMINK und seine Mitarbeiter in einer "Pilotstudie" zunächst Testdosen von 8o ug, 3o ug und 1o ug DNCB bei einer Gruppe nicht sensibilisierter Personen.Es wurde gefunden,daß die Dosis von 8o ug in fast allen Fällen zu erythematöser Reaktion führte,was demnach unspezifisch-toxische Effekte anzeigte.In einigen Fällen wurde auch bei der 3o-ug-Dosis solche "falsch-positive" Reaktion beobachtet. Die genannten Autoren wählten darum in der Folge niedrigere DNCB-Dosen zur Testung,nämlich die bekannten Mengen von 3o ug, 1o ug und 3 ug.

Da auch bei 3o ug in einigen Fällen unspezifische erythematöse Reaktion aufgetreten war,wurde ein solcher Testausfall bei der 3o-ug-Dosis grundsätzlich als negativ gewertet.

Die in derselben Arbeit durchgeführte DNCB-Test-Untersuchung an einem Gesamtkollektiv von 122 Personen zeigte bei der jeweilig zu Anfang vorgenommenen Testung auf praeexistente DNCB-Sensibilisierung (siehe dazu S.93) eine den Ergebnissen der Pilotstudie entsprechende Rate - unspezifischer - Erythemreaktion: die betreffende Erscheinung wurde bei 15 von 122 Patienten,also bei 12 % beobachtet. Weitergehende,klar als spezifisch zu wertende Reaktionserscheinungen wurden bei der "Vortestung" in keinem Fall festgestellt,nach Ansicht der Autoren war daher bei keinem der Patienten eine praeexistente Sensibilisierung anzunehmen:

Intensivere,über das Erythem hinausgehende (also mindestens noch Induration einschließende) Testreaktionen fanden sich demgegenüber jedoch nach der willkürlichen Sensibilisierung im Hauttest bei 47 der 48 Kontrollpersonen,und sie wurden daher als eindeutige DNCB-Überempfindlichkeitsreaktionen definiert.

In der vorliegenden Arbeit,deren Testungsverfahren sich eng an das von BLEUMINK und Mitarbeitern vorgeschlagene Schema hielt, ergaben sich ähnliche Beobachtungen:
7 von den insgesamt 77 getesteten Patienten (Multiples Myelom, Chronische lymphatische Leukämie und "Vergleichsgruppe" verschiedener Neoplasmen),also 9 %,zeigten beim Test auf praeexistente Allergie an der Applikationsstelle der 3o-ug-Dosis eine entsprechend "negativ" zu wertende erythematöse Reaktion.
In einem weiteren Fall (aus der Vergleichsgruppe) zeigten sich hier jedoch zusätzliche Reaktionserscheinungen (Induration), diese Person ist - nach BLEUMINK - somit als bereits vorsensibilisiert zu betrachten.(Es war allerdings nicht zu eruieren, durch welche Umstände diese praeexistente Allergie zustandegekommen war.)

Daß die in entsprechenden Testsituationen von BLEUMINK bei 12 % gefundenen und auch in der hier vorliegenden Untersuchung in 9 % der Fälle aufgetretenen Erytheme als "falsch-positiv" einzuschätzen sind,kann deshalb mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden,weil eine bereits vorausgegangene Allergisierung gegenüber der künstlichen Substanz DNCB eine relativ unwahrscheinliche Gegebenheit darstellt.[254]
Nach den bisherigen Überlegungen ist aber genaugenommen noch nicht ausgeschlossen,daß nach der obligaten DNCB-Sensibilisierung im Hauttest erythematöser Testausfall an der Applikationsstelle der 3o-ug-Dosis bei den in der vorliegenden Studie getesteten Krebspatienten dennoch öfters spezifische Überempfindlichkeit bedeuten könnte. Die Wahrscheinlichkeit,mit der auf die 3o-ug-Dosis DNCB unspezifische toxische Reaktion auftritt, ist für die "Vortestung" am 1. Tag des Testschemas und die eigentliche Überempfindlichkeitstestung am 14. Tag gleich hoch anzunehmen.Wenn (ausschließliche) Erytheme zusätzlich auch als Folge spezifischer Überempfindlichkeit vorkommen können,müßte bei der Überempfindlichkeitstestung am 16. Tag eine erhöhte Rate von Erythemen festzustellen sein. Dieser Fragestellung wurde anhand der entsprechenden Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung nachgegangen.Ein direkter Vergleich der Häufigkeit, mit der ausschließlich Erythem als Reaktion auf die 3o-ug-Dosis

auftritt,ist jedoch nicht möglich,folgende besondere Überlegung ist zu beachten: Der Anteil der Testpersonen mit eindeutig positiver,spezifischer Reaktion muß aus der Betrachtung herausgenommen werden,da in einer nicht identifizierbaren Zahl dieser Fälle neben der spezifischen Überempfindlichkeitsreaktion ein unspezifischer toxischer Reaktionsanteil enthalten sein könnte.

Damit reduziert sich das Problem darauf,beim "Vortest" und dem eigentlichen Überempfindlichkeitstest das jeweilige Verhältnis der Zahl von erythematösen Reaktionserscheinungen zur Zahl völlig negativen Testausfalls zu bestimmen und diese Anteile dann zu vergleichen. Die entsprechenden Zahlen aus der Gesamtheit der vorliegenden Hautteste lauten: 7 Erytheme/ 69 negative Reaktionen beim "Vortest" und 8 Erytheme/39 Reaktionen beim eigentlichen Überempfindlichkeitstest am 14./16. Tag.Eine statistisch signifikante Erhöhung der Erythem-Rate konnte damit nicht festgestellt werden.
Dieses Ergebnis liefert ein weiteres Argument dafür,eine ausschließlich erythematöse Reaktion auf die 3o-ug-Dosis grundsätzlich als negativ einzustufen.

Ein zusätzlicher bestärkender Hinweis für die Richtigkeit dieser Bewertung ergibt sich schließlich aus dem Vergleich der kompletten ersten Hauttestung mit der Wiederholungstestung bei den Kollektiven mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie: Keiner der Patienten,der beim ersten Hauttest deutlich DNCB-positive Hauterscheinungen aufwies,zeigte beim Wiederholungstest eine ausschließliche Erythem-Reaktion.

2.7.2.4. Festlegung des Modus der DNCB-Test-Auswertung

Nach den Vorschlägen von BLEUMINK,die durch die eigenen Ergebnisse bestätigt werden konnten,wurde nun folgender Modus der DNCB-Test-Auswertung festgelegt:

1. Als "DNCB-positiver" Testausfall wurde grundsätzlich eine Reaktion mit Induration beziehungsweise zusätzlich auch Vesikulation gewertet - dies gilt einzeln für jede

der drei DNCB-Testmengen (3o ug, 1o ug, 3 ug).

2. Ausschließlich erythematöse Reaktion an den Applikationsstellen der 1o-ug- beziehungsweise der 3-ug-Dosis wurde ebenfalls als "DNCB-positiv" gewertet.
(Denn bei diesen Konzentrationen war in keinem Fall unspezifische toxische Reaktion aufgetreten.)

3. Ein Erythem als einzige Hauterscheinung auf die 3o-ug-Dosis wurde als "DNCB-negativ" bewertet.
(Diskussion siehe vorangegangenes Kapitel)

Der Fall,daß Überempfindlichkeit auf die niedrigeren Testdosen von 1o ug und 3 ug ohne gleichzeitige DNCB-positive Reaktion gegenüber der 3o-ug-Dosis auftrat,wurde - wie zu erwarten - nicht beobachtet.

Wegen der entsprechend geringen vergleichbaren Zahlen von Patienten wurde auf die Differenzierung zwischen DNCB-reaktiven Personen,die nur auf die 3o-ug-Dosis angesprochen haben,und solchen,bei denen gleichzeitig auch die niedrigeren Testmengen Überempfindlichkeitsreaktionen hervorbrachten,verzichtet.
Der Versuch einer zusätzlichen Einbeziehung der unterschiedlichen Art der DNCB-positiven Reaktionen in die Auswertung wurde angesichts der kleinen Zahlen vergleichbarer Fälle ebenfalls nicht unternommen.

2.7.2.5. Übliche Verfahren,eigene Beobachtungen und Überlegungen zum Auswertungsmodus der Intradermaltestungen mit Infektionsallergenen

Bei der Festlegung des Auswertungsmodus der Intradermaltestungen mit "Infektionsallergenen" wurden zunächst wieder entsprechende Angaben in der Literatur zu Rate gezogen. Es zeigte sich jedoch,daß die Art und Weise des Vorgehens je nach Untersuchung variierte.[255]

Ein Erythem als alleinige Reaktion wurde von der Mehrheit der Autoren nicht als spezifische Überempfindlichkeitsreaktion gewertet,es sind jedoch auch gegenteilige Ansichten zu verzeichnen.[256]
Als spezifisch-positiver Testausfall wurde meist erst eine Reaktion angesehen,die Induration einschloß und eine bestimmte Größe des Durchmessers erreichte;eine Grenze,die jedoch von Untersuchung zu Untersuchung anders festgelegt wurde.

Nähere Angaben über das Zustandekommen der entsprechenden Bewertungsmaßstäbe - Ausschluß der Erythem-Reaktion,Festlegung von Grenzen - werden nicht gemacht. Der Schluß wird nahegelegt, daß die "Abgrenzung" von spezifischer Überempfindlichkeit und etwaigen unspezifischen Hauterscheinungen überwiegend auf willkürlicher Basis vorgenommen wurde.

Sich in Ermanglung eines fundierten Standardisierungsvorschlags auf den individuellen Auswertungsmodus einer der genannten Arbeiten festlegen zu wollen,erschien nun andererseits allein schon wegen der zu der vorliegenden Studie bestehenden Differenzen in Auswahl und Zusammensetzung der Testsubstanzen sowie Unterschieden in der Methodik (zum Beispiel unterschiedliche Größe der applizierten Lösungsvolumina und verschiedene Ablesezeitpunkte) nicht als sinnvoll. Von dieser Situation ausgehend, wurde bei der Festlegung des Beurteilungsmodus der vorgenommenen Intradermaltestungen größeres Gewicht auf die aus den eigenen Ergebnissen ableitbaren Kriterien gelegt:
Die wesentlichsten Informationen ergaben sich dabei aus den Resultaten des neben der Applikation der eigentlichen Allergene stets durchgeführten "Kontroll-Tests" mit physiologischer Kochsalzlösung.Die Aufgabe dieses Kontroll-Tests war es,etwaige unspezifische,allein mechanisch-irritative Effekte der Intradermaltestung anzuzeigen.

Bei insgesamt 77 durchgeführten Intradermaltestungen ("Vergleichsgruppe" und erste Hauttestung bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie) wurde nun in 7 Fällen auf die Applikation der Kontrollsubstanz hin derartige unspezifische Hauterscheinung gefunden,jedoch ausschließlich Erythem-

Reaktion. Aufgrund dieses Ergebnisses erschien es gerechtfertigt,die an den Applikationsstellen der speziellen Allergene beobachteten weitergehenden Reaktionserscheinungen mit Induration beziehungsweise sogar auch Vesikulation grundsätzlich als spezifische Überempfindlichkeitsreaktion zu werten,eine zusätzliche Abgrenzung mit Hilfe der Flächenausdehnung erwies sich damit als unnötig.
(Genaugenommen wurde bei dieser Schlußfolgerung allerdings vernachlässigt,daß eventuell neben den rein mechanisch bedingten, durch den Kontroll-Test aufgezeigten Hautveränderungen auch substanzspezifische (aber nicht-allergische) "Irritationen" auftreten könnten.Konkrete Hinweise auf derartige Erscheinungen wurden jedoch in der zitierten Literatur nicht gefunden.Stärkere unspezifische Hautreaktionen sind darüberhinaus bei der dem speziellen Verwendungszweck entsprechenden Zusammensetzung der Allergen-Lösungen unwahrscheinlich.)

Erythem kommt,wie gezeigt,als Ausdruck unspezifischer Hautreaktion vor. Es ist bisher aber noch nicht ausgeschlossen,daß die an den Applikationsstellen der Allergene beobachteten ausschließlichen Erythem-Reaktionen dennoch häufig spezifische Überempfindlichkeit bedeuten könnten.
Zur Klärung dieser Frage wurde daher konsequenter Weise ein Vergleich zwischen den Ergebnissen des Kontroll-Tests und denen der anderen Intradermaltestungen bezüglich der Häufigkeit von alleiniger Erythem-Reaktion angestellt: Wenn Erytheme sich tatsächlich häufiger auch als Folge von spezifischer allergischer Reaktion entwickelt haben,so muß sich dies in einer entsprechend höheren Rate (Summe der unspezifischen und spezifischen Erythem-Reaktionen) bei den Allergen-Testen zeigen (siehe auch entsprechende Überlegungen bei der DNCB-Test-Auswertung,S.112).
Bei dem Vorgehen ist wieder zu berücksichtigen,daß alle spezifisch-positiven Testergebnisse (Erythem mit Induration beziehungsweise auch noch Vesikulation) wegen des in einem nicht identifizierbaren Teil dieser Fälle zusätzlich enthaltenen, "irritativen" Reaktionsanteils aus der Betrachtung herausgenommen werden müssen.Beurteilt wird demnach schließlich,welches Zahlenverhältnis von Erythem-Reaktion zu völlig negativem Haut-

testausfall sich bei den applizierten Allergenen im Vergleich zu den entsprechenden Verhältnissen bei dem Kontroll-Test ergibt.
Um eine entsprechende Aussage mit Hilfe statistischer Berechnungen machen zu können,wurden alle intradermalen Allergentests mit negativem beziehungsweise ausschließlich erythematösem Testausfall zu einer "Gruppe" zusammengefaßt und den schon erwähnten Ergebnissen der 77 Kontroll-Tests gegenübergestellt. (Bei diesem Vorgehen mußten allerdings eine Reihe von Faktoren vernachlässigt werden,unter anderem folgende: Unter den solchermaßen als einer "Gruppe" aufgefaßten Hauttestergebnissen stammten jeweils mehrere von demselben Patienten und können daher nicht zweifelsfrei als "unabhängige" Ereignisse definiert werden.Außerdem werden die verschiedenen Testsubstanzen bei diesem Verfahren als völlig gleichartig bezüglich der Erzeugung von Erythemen angesehen.)
Es ergaben sich für die intradermalen Allergentests 75 Erythem-Reaktionen und 217mal negativer Testausfall. Dies bedeutet gegenüber den Resultaten der Kontroll-Teste eine signifikante Erhöhung der Erythem-Rate (χ^2-Test;Prüfgröße: 9,7;das entspricht einer "Sicherheitswahrscheinlichkeit" von über 99 %).
Es erscheint damit die Ansicht bestätigt,daß Erythem als spezifische Überempfindlichkeitsreaktion vorkommt. Entsprechende weitere Berechnungen zeigen allerdings,daß nur etwa ein Fünftel dieser Erytheme auf diese Weise statistisch gesichert als spezifische Reaktion angesehen werden kann.
Da ein deutliches Überwiegen der spezifischen Erythem-Reaktion somit nicht verifiziert werden konnte,wurde schließlich doch entschieden,ausschließliche Erythem-Reaktion auf Applikation der Infektionsallergene generell als negativen Testausfall zu werten.

Weitere Überlegungen galten der Frage,ob es sinnvoll sei,bezüglich der als "positiver" Testausfall definierten Reaktionserscheinungen Induration und Vesikulation eine differenzierte Bewertung vorzunehmen.
Der Überblick über sämtliche Resultate der intradermalen Testungen ergibt jedoch,daß es sich bei der Erscheinung der Vesi-

kulation um ein seltenes Ereignis handelt,das überdies nur beim TINE-Test mehrmals aufgetreten ist.
Wegen des seltenen und testspezifischen (Ursache:Antigendosis?) Auftretens der Vesikulation wurde entschieden,in der Auswertung keine Differenzierung bezüglich der Art der "positiven" Reaktionserscheinungen vorzunehmen. Damit befindet sich das Vorgehen der vorliegenden Studie in Einklang mit der Verfahrensweise sämtlicher der schon zitierten Autoren.

Eine weitere Unterscheidung der als positiv gewerteten Reaktionen nach der Flächenausdehnung wird von den meisten dieser Untersucher ebenfalls nicht getroffen.Die in den Arbeiten der anderen[257] gewählte konkrete Abstufung ist - vermutlich wegen Differenzen in der Methodik (Lösungsmenge,Antigendosis) - für die Belange der vorliegenden Studie nicht brauchbar.
Zumal die der Ausdehnung der Reaktion zugrunde liegenden Komponenten von Seiten des Immunsystems sowie der Haut selbst ohnehin weitgehend unklar sind,wurde daher in der vorliegenden Untersuchung in Einklang mit den meisten Autoren auf eine Differenzierung bezüglich der Flächenausdehnungen der "positiven" Intradermal-Test-Reaktionen verzichtet.

2.7.2.6. Festlegung des Modus der Intradermal-Test-Auswertung

In Konsequenz entsprechender eigener Resultate und Überlegungen und unter Heranziehung der Vorschläge anderer Autoren ergab sich zusammengefaßt folgende einfache Testbewertung:

1. Reaktionserscheinungen mit Induration beziehungsweise zusätzlich sogar Vesikulation wurden grundsätzlich als "positiver" Testausfall angesehen.

2. Erythem allein wurde als "negativer" Testausfall eingestuft.

2.7.3. Spezielle Ergebnisse

Im folgenden werden die Befunde des ersten und - soweit durchgeführt - zweiten Hauttestes nach den in vorangegangenen Kapiteln festgelegten endgültigen Kriterien entsprechend der schon angegebenen Fragestellungen (siehe S.76) ausgewertet.

Zunächst werden die Befunde des ersten Tests gesondert beurteilt.Anschließend erfolgt die Abhandlung der Wiederholungstestung in Beziehung zu den Ergebnissen des ersten Tests.

2.7.3.1. Ergebnisse des ersten Tests

Die Auswertung erfolgt hier zunächst in der Darstellung der jeweiligen entsprechenden Gesamtresultate in den verschiedenen Krankheitsgruppen .
Anschließend wird innerhalb der Kollektive mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie noch die nach Krankheitsstadien differenzierte Beurteilung des Testausfalls vorgenommen.

2.7.3.1.1. Nach Krankheitsgruppen gesonderte entsprechende Hauttest-Gesamtresultate

2.7.3.1.1.1. DNCB-Test-Auswertung

Die hierbei festgestellten Resultate können zu den bedeutsamsten Ergebnissen der vorliegenden Studie gerechnet werden:

Von 19 Patienten mit Multiplem Myelom ließen sich 1o gegen DNCB sensibilisieren. Bei insgesamt 14 Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie zeigte nur ein einziger entsprechenden "positiven" Testausfall.

Beide Krankheitsgruppen blieben damit in der jeweiligen Zahl positiver Reaktionen deutlich unterhalb des für Gesunde angegebenen Prozentsatzes von 9o bis 95 % (siehe S.59),diese Neoplasien der B-Zell-Reihe der Lymphozyten erwiesen sich damit bezüglich Funktionen des T-Zell-Apparates häufig als defekt.

Außer dem gegenüber Normalpersonen angetroffenen Unterschied im Reaktionsverhalten ergibt sich jedoch noch ein zweites bedeutsames Resultat aus den genannten Zahlen:
Da die beiden Patientenkollektive bezüglich Geschlecht,Alter und Verhältnis von fortgeschritteneren zu anfänglichen Krankheitsstadien ziemlich gleichartig zusammengesetzt sind (siehe S. 83),bietet sich ein Vergleich des Testausfalls mit Hilfe statistischer Methoden an. Zwischen den beiden B-Zell-Neoplasien selbst erscheint damit ein signifikanter Unterschied im Reaktionsverhalten nachgewiesen (χ^2-Test;Prüfgröße=7,5;entspricht über 99 % Sicherheitswahrscheinlichkeit).

In dem aus verschiedenen anderen Neoplasmen zusammengesetzten, gesondert dargestellten Kollektiv (siehe S.85) zeigten von insgesamt 4o Getesteten 15 Patienten DNCB-positive Reaktion. Auch in dieser Gruppe blieb damit die Reaktivität deutlich unterhalb des normalen Prozentsatzes.

2.7.3.1.1.2. Auswertung der Intradermal-Teste mit Infektionsallergenen

Einen nach den einzelnen Testsubstanzen und den verschiedenen Krankheitsgruppen differenzierten Überblick über den Testausfall gewährt die Tabelle auf Seite 122.
Neben den absoluten Gesamtzahlen positiver Teste bei der jeweilig zutreffenden Zahl Getesteter (Es konnten - hauptsächlich aus organisatorischen Gründen - nicht immer alle Einzelteste durchgeführt werden;dies gilt vor allem für die "Vergleichsgruppe".) sind dort ebenfalls die entsprechenden "relativen Häufigkeiten" (Quotient: Zahl positiv ausgefallener Teste ge-

teilt durch die Zahl der mit der bestimmten Substanz insgesamt durchgeführten Testungen) angegeben. In den Figuren 1 bis 9 wird die Häufigkeit positiven Testausfalls entsprechend graphisch dargestellt (siehe S.123 bis S.125).
Es sei jedoch schon an dieser Stelle deutlich darauf hingewiesen,daß die Berechnung und Darstellung der relativen Häufigkeiten zwar einer größeren Anschaulichkeit der Ergebnisse dient, daß andererseits dieses Verfahren wegen der relativ kleinen Bezugszahlen nur in beschränktem Maße eine vergleichende Orientierung zuläßt:Der Zufall spielt beim Zustandekommen dieser "Gesamtergebnisse" eine noch nicht außer acht zu lassende Rolle (siehe weiter unten). Ein strikter Vergleich mit den Ergebnissen der "Vergleichsgruppe" der verschiedenen Neoplasmen ist zudem noch aus den anderen schon genannten Gründen (siehe S.85) nicht möglich.

In der Ergebnisübersicht ist eine gewisse Parallelität des Testausfalls der einzelnen Patientenkollektive zu beobachten:

Wie nicht anders zu erwarten gewesen,ist die Häufigkeit,mit der die einzelnen Teste positive Reaktionen erbrachten,von Testsubstanz zu Testsubstanz verschieden. Bestimmte Testsubstanzen, nämlich Mumps-Antigen,Bakterien-Allergene der Gruppen F1 und F2 (siehe S.89) und Tuberkulin bringen häufig positive Resultate hervor.Candida albicans und Corynebakterium hofmannii ergeben die niedrigsten Quoten positiven Testausfalls.
Als plausible Erklärung kommen hier wahrscheinlich vor allem die unterschiedliche Verbreitung und Antigenität der entsprechenden Mikroorganismen,daneben aber auch Unterschiede in der Zusammensetzung der Testlösungen,etwa der Allergen-Dosierung, in Betracht.

Beim vergleichenden Überblick der Resultate bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie kommt der Eindruck zustande,daß im Kollektiv der Chronischen lymphatischen Leukämie die Fähigkeit zu T-Zell-vermittelter Reaktion insgesamt etwas geringer war: So wurden in der Gruppe der Chronischen lymphatischen Leukämie durchschnittlich 3,9 positive Teste pro Patient beobachtet,beim Multiplem Myelom lautet der entspre-

Tabelle 6: Gesamtresultate der verschiedenen Hauttests in den einzelnen Krankheitsgruppen (1. Testung)

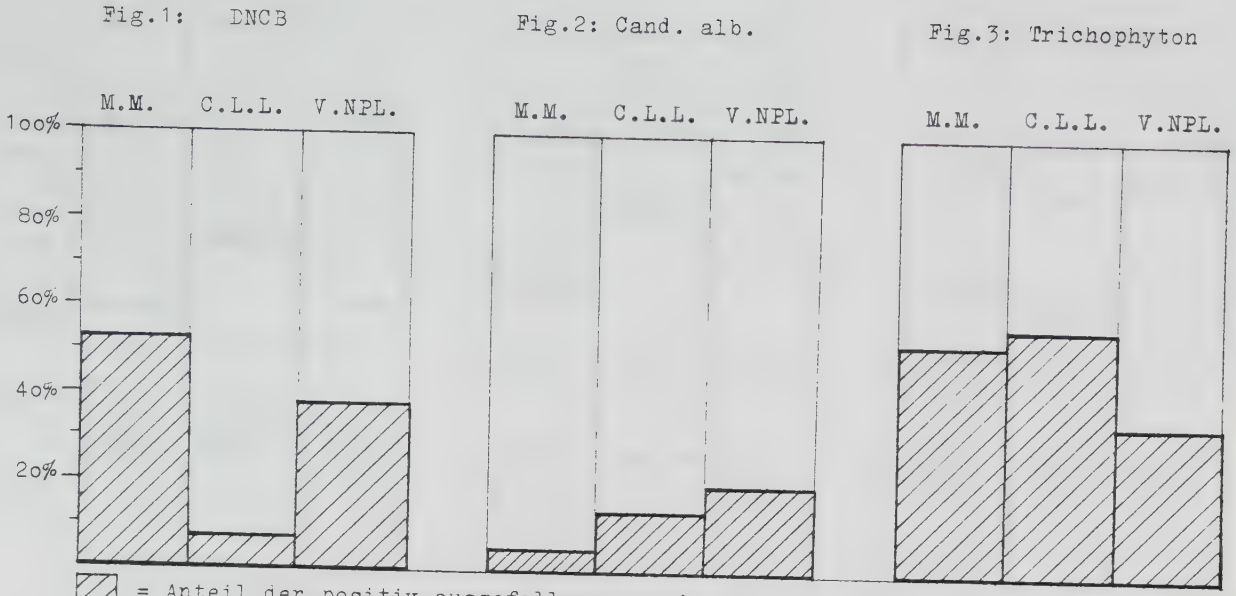
	Multiples Myelom	Chron. lymph. Leukämie	versch. andere Neoplasien
DNCB	1o / 19 *	1 / 14	15 / 4o
	0,53 **	0,07	0,38
Candida albicans	1 / 19	2 / 14	9 / 44
	0,05	0,14	0,20
Trichophyton	10 / 19	8 / 14	15 / 43
	0,53	0,57	0,35
Mumps	18 / 19	11 / 14	24 / 26
	0,95	0,79	0,92
Bakt. Gr. F1	17 / 19	10 / 14	27 / 44
	0,89	0,71	0,61
Bakt. Gr. F2	16 / 19	9 / 14	26 / 42
	0,84	0,64	0,62
Bakt. Gr. F4	8 / 19	5 / 14	12 / 39
	0,42	0,35	0,31
Corynebact. hofmannii	4 / 19	1 / 14	9 / 4o
	0,21	0,07	0,23
TINE-Test	13 / 19	8 / 13	8 / 22
	0,68	0,62	0,36

* Die Zahl vor dem Bruchstrich gibt die Anzahl positiver Reaktionen an, die Zahl dahinter die Anzahl jeweilig getesteter Patienten.

** "relative Häufigkeit": Quotient aus Zahl positiver Reaktionen und Zahl jeweilig getesteter Patienten

Zur Aussagekraft eines Vergleichs der berechneten "relativen Häufigkeiten" siehe S.121!

Figur 1 bis 3: Relative Häufigkeiten positiven Testausfalls (zur Aussagekraft eines Vergleichs siehe S.121!)



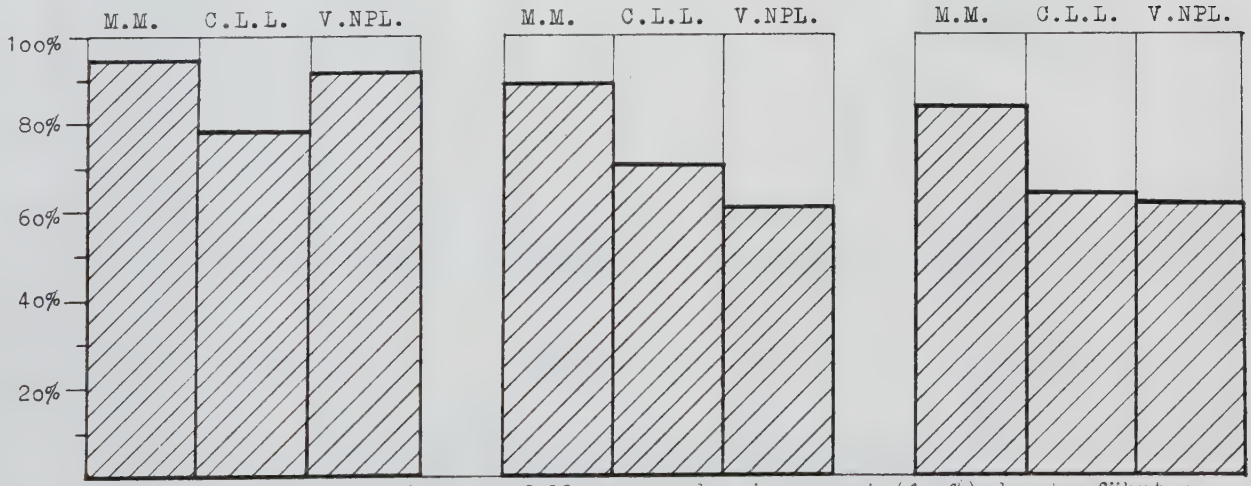
▨ = Anteil der positiv ausgefallenen an den insgesamt (100%) durchgeführten Testen
(M.M. = Multiples Myelom; C.L.L. = Chronische lymphatische Leukämie; V.NPL. = Gruppe verschiedener anderer Neoplasien)

Figur 4 bis 6: Relative Häufigkeiten positiven Testausfalls (zur Aussagekraft eines Vergleichs siehe S.121!)

Fig.4: Mumps

Fig.5: Bakt.Gr.F1

Fig.6: Bakt.Gr.F2



Figur 7 bis 9: Relative Häufigkeiten positiven Testausfalls (zur Aussagekraft eines Vergleichs siehe S.121!)

Fig.7: Bakt.Gr.F4

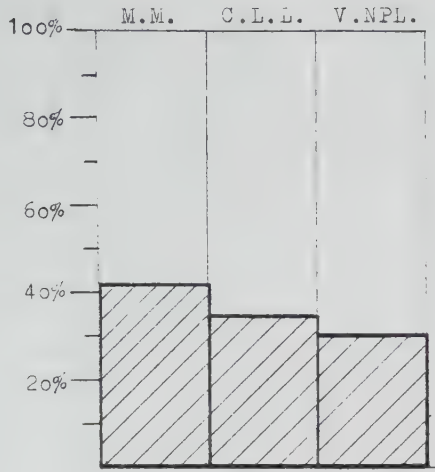


Fig.8: Corynebact. hofm.

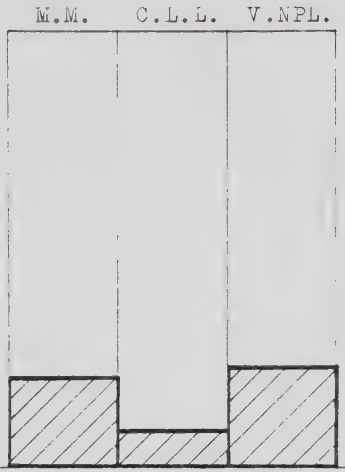
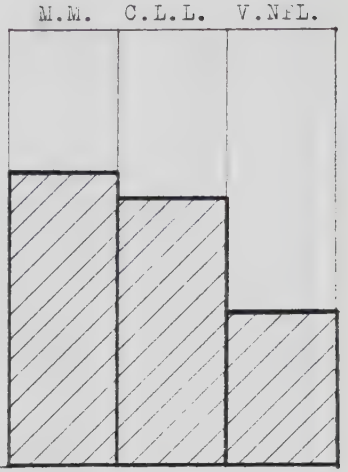


Fig.9: TINE-Test



= Anteil der positiv ausgefallenen an den insgesamt (100%) durchgeführten Testen
(M.M. = Multiples Myelom; C.L.L. = Chronische lymphatische Leukämie; V.NPL. = Gruppe verschiedener anderer Neoplasien)

chende Wert 4,6 pro Patient. Die - nicht an sehr großen Kollektiven beobachteten - relativ geringen Differenzen im Testausfall zwischen Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie konnten jedoch weder bezüglich der einzelnen Allergene noch bezüglich der Summe aller positiven Intradermal-Teste als signifikant nachgewiesen werden.

Eine nähere Untersuchung der Differenzen zu den Hauttest-Ergebnissen in der Gruppe der anderen Neoplasmen erscheint wegen der inhomogenen Zusammensetzung (siehe S. 85) dieses Kollektivs nicht sinnvoll.

Als Resultat der Intradermal-Test-Auswertung der Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie läßt sich folgendes zusammenfassen:

Völlige Reaktionslosigkeit - "Anergie" - auf alle acht Testsubstanzen wurde in keinem Fall beobachtet.
Im Durchschnitt ergaben sich rund 4 positive Teste pro Patient jeweils in beiden Krankheitsgruppen.

Die Applikation bestimmter Allergene - Mumps, Bakteriengruppen F1 und F2, Tuberkulin und Trichophyton - führte in der überwiegenden Zahl der Fälle zu T-Zell-vermittelter Überempfindlichkeitsreaktion. Die hier beobachteten Häufigkeiten positiven Testausfalls liegen damit in Bereichen, die für Normalkollektive angegeben sind (Mumps: HUMPHREY und WHITE:90%; NALICK:59%; LAMB:88% - Trichophyton: HUMPHREY und WHITE:68%; NALICK:38%; LAMB:61% - Tuberkulin: HUMPHREY und WHITE:71%; NALICK:43%; LAMB:52%)[258].

Das Reaktionsniveau gegenüber der Überempfindlichkeitstestung mit Infektionsallergenen ("Sekundärantwort") ist daher - insgesamt betrachtet - sowohl bei Multiplem Myelom als auch bei Chronischer lymphatischer Leukämie als relativ hoch einzuschätzen. Die beobachteten geringeren Differenzen im Niveau des Testausfalls von Multiplem Myelom zu Chronischer lymphatischer Leukämie können nicht als statistisch gesichert gelten. Ein nach Krankheitsgruppen verschiedenes, charakteristisches Muster des Intradermaltest-Ausfalls ist damit auch nicht festgestellt.

2.7.3.1.2. Nach Krankheitsstadien innerhalb der Krankheitsgruppen aufgeschlüsselte Ergebnisse

2.7.3.1.2.1. DNCB-Test-Auswertung

Chronische lymphatische Leukämie:

Ein Vergleich des Testausfalls nach Krankheitsstadien entfällt hier,da überhaupt nur eine Person Reaktion auf DNCB gezeigt hat. Diese Person befand sich im Erkrankungsstadium C.

Multiples Myelom:

Die bei den einzelnen Krankheitsstadien im Kollektiv des Multiplen Myeloms beobachteten DNCB-Test-Resultate sind in der folgenden Übersicht wiedergegeben:

Tabelle 7

	DNCB-positiv	DNCB-negativ
Stadium I (1o Patienten)	7 Patienten	3 Patienten
Stadium II (4 Patienten)	2 Patienten	2 Patienten
Stadium III (5 Patienten)	1 Patient	4 Patienten

Dieser Überblick läßt die Vermutung aufkommen,daß die Fähigkeit zur Ausbildung von Reaktionen auf den DNCB-Hauttest mit zunehmender Schwere der Erkrankung generell stärker vermindert sein könnte.
Eine zweifelsfreie Bestätigung mit Hilfe statistischer Methoden ist jedoch wegen der geringen Vergleichszahlen nicht möglich (χ^2-Test: Prüfgröße=3,34 für den Unterschied von Stadium I zu Stadium III).

2.7.3.1.2.2. Auswertung der Intradermal-Teste mit Infektionsallergenen

Multiples Myelom:

Die Tabelle auf Seite 129 gibt die beobachtete Häufigkeit von Reaktion auf die einzelnen Testsubstanzen nach Krankheitsstadien unterschieden wieder.Die Ergebnisse der fortgeschritteneren Stadien (Stadien II und III) werden dabei in einer Gruppe zusammengefaßt dem Testausfall des Anfangsstadiums gegenübergestellt.

Ergebnis der Auswertung:
Die Patienten der fortgeschritteneren Erkrankungsstadien unterschieden sich in der Reaktivität bezüglich keiner der einzelnen Substanzen sicher von den Patienten des Krankheitsstadiums I. Auch der Vergleich der Stadien hinsichtlich der jeweiligen Gesamthäufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen ergab keine verwertbaren,signifikanten Differenzen. (Die vorliegenden Beobachtungen lassen jedoch auch nicht ausschließen,daß anhand sehr viel größerer Kollektive derartige Unterschiede nachgewiesen werden könnten.)

Chronische lymphatische Leukämie:

Die nach Krankheitsstadien gesonderten Häufigkeiten positiven Testausfalls sind in der Tabelle auf Seite 129 angeführt.
Die Resultate der Patienten mit den fortgeschritteneren Stadien

Tabelle 8: Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie: nach Krankheitsstadien aufgeschlüsselter Ausfall der Teste mit Infektionsallergenen

	Multiples Myelom		Chron. lymph. Leuk.	
	Stad.I	II+III	Stad.A+B	C+E
Candida albicans	1 / 10*	0 / 9	0 / 6	2 / 7
	0,1**	0,0	0,0	0,29
Trichophyton	6 / 10	4 / 9	2 / 6	5 / 7
	0,6	0,44	0,33	0,71
Mumps	10 / 10	8 / 9	5 / 6	5 / 7
	1,0	0,89	0,83	0,71
Bakt.Gr.F1	9 / 10	8 / 9	3 / 6	6 / 7
	0,9	0,89	0,5	0,86
Bakt.Gr.F2	10 / 10	6 / 9	2 / 6	6 / 7
	1,0	0,67	0,33	0,86
Bakt.Gr.F4	6 / 10	2 / 9	1 / 6	3 / 7
	0,6	0,22	0,17	0,43
Corynebact. hofmannii	2 / 10	2 / 9	1 / 6	0 / 7
	0,2	0,22	0,17	0,0
TINE-Test	6 / 10	7 / 9	5 / 5	2 / 7
	0,6	0,78	1,0	0,29

* Die Zahl vor dem Bruchstrich gibt die Anzahl positiver Reaktionen an, die Zahl dahinter die Anzahl jeweilig getesteter Patienten.

** "relative Häufigkeit": Quotient aus Zahl positiver Reaktionen und Zahl jeweilig getesteter Patienten

Zur Aussagekraft eines Vergleichs der berechneten "relativen Häufigkeiten siehe S. 128 und S.130!

(Stadien C und E) werden dabei den Ergebnissen der Patienten mit anfänglichen Stadien (Stadien A und B) gegenübergestellt.

Ein gesicherter Nachweis von Differenzen ist wiederum wegen der kleinen Vergleichszahlen nicht möglich. Eine augenfällige generelle Verminderung der Fähigkeit zur Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktionen wurde aber jedenfalls bei den 7 Patienten der fortgeschritteneren Stadien nicht beobachtet.

2.7.3.2. Auswertung der Wiederholungstestung

15 von den 19 Patienten in der Gruppe des Multiplen Myeloms und 13 von den 14 Patienten des Kollektivs mit Chronischer lymphatischer Leukämie wurden nach einem Intervall von einigen Monaten ein zweites Mal getestet (siehe S.84).

Die Auswertung dieses Wiederholungstests sollte Antwort ergeben auf die Frage,ob etwaige vom Ausfall des ersten Tests abweichenden Resultate Beziehungen zum zwischenzeitlichen klinischen Verlauf der Erkrankung erkennen lassen.
Die wiederholt getesteten Patienten wurden daher innerhalb der Kollektive von Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie entsprechend dem jeweilig beobachteten Stadienverlauf in Gruppen zusammengefaßt und dann bezüglich des Ausfalls beider Teste untersucht.

Die Auswertung erfolgt nach der Unterteilung: "gleichgebliebenes Stadium" und "Stadienveränderung" (das heißt "Progression"

und "Remission"). Die Ergebnisse werden aus Gründen besserer Übersichtlichkeit zu einem wesentlichen Teil schematisch dargestellt.

2.7.3.2.1. DNCB-Test-Resultate (1.Test/2.Test) in Beziehung zum gleichzeitig beobachteten Stadienverlauf der Erkrankung

Auswertung für Multiples Myelom:

Eine Übersicht über Stadienverlauf und jeweiligen Ausfall der wiederholten DNCB-Testungen gibt Tabelle 9 auf Seite 131.

Zusammenfassende Auswertung:

1. Alle Patienten mit Multiplem Myelom, die beim 1.Test DNCB-positiv reagiert hatten, zeigten auch im Wiederholungstest wieder DNCB-positiven Testausfall.
   Es ist zu bemerken, daß bei 3 dieser Patienten im ersten Teil der Wiederholungstestung (siehe S.101) negativer Testausfall beobachtet wurde. Alle 3 Patienten hatten zwischenzeitlich zytostatische Therapie erhalten, ein Zusammenhang zwischen dieser Tatsache und dem genannten negativen Testausfall ist nicht auszuschließen (siehe S.156).
   (Die gleichzeitig erhobenen Intradermaltestbefunde zeigten keine verminderten Überempfindlichkeitsreaktionen.)
2. Bei unverändertem Stadium der Erkrankung blieb die Reaktivität gegenüber dem (kompletten) DNCB-Test in einem Teil der Fälle (8 Patienten) gleich (1.Test:positiv/2.Test:positiv beziehungsweise 1.Test:negativ/2.Test:negativ), in 2 Fällen fand jedoch - nach erneutem Sensibilisierungskontakt - ein Wechsel zu DNCB-positivem Testausfall statt.
3. Bei den beobachteten 2 Fällen von Progredienz der Erkrankung gab es keine Konversion zu DNCB-positiver Reaktion.
4. Bei Verbesserung im Krankheitsstadium wurde in einem Fall Wechsel zu DNCB-positiver Reaktion beobachtet (ohne erneute Sensibilisierung), bei einem anderen Patienten nicht.

Tabelle 9 : Multiples Myelom:DNCB-Test-Resultate (1.Test und 2.Test) im Zusammenhang mit dem zwischenzeitlichen klinischen Verlauf

Stadienverlauf	Anz. Pat.	DNCB-Reaktivität			
		1.Test	Wiederholungstestung		
			1.Teil ohne Sens.	2.Teil nach Sens.	insgesamt
gleichgebl.Stad.:					
Stad.I → I	6	4 ● 2 ○	2 ●* 2 ○ 2 ○	→ 2 ● → 2 ○	4 ● 2 ○
II → II	1	●	→ ○	→ ●	●
III → III	3	3 ○	→ 3 ○	→ 2 ● → 1 ○	2 ● 1 ○
Stad.veränderung:					
- Progression					
I → III	1	○	→ ○	→ ○	○
II → III	1	○	→ ○	→ ○	○
- Remission					
II → I	2	● ○	→ ●* → ○	→ ○	● ○
III → II	1	○	→ ●*		●

● = DNCB-positiv ○ = DNCB-negativ

* : 2. Teil der Wiederholungstestung erübrigte sich

Tabelle 10: Chronische lymphatische Leukämie: DNCB-Test-Resultate (1.Test und 2.Test) im Zusammenhang mit dem zwischenzeitlichen klinischen Verlauf

Stadienverlauf	Anz. Pat.	DNCB-Reaktivität			
		1.Test	Wiederholungstestung		
			1.Teil ohne Sens.	2.Test nach Sens.	insgesamt
gleichgebl.Stad.:					
Stad.A→A	2	2 ○	→ ●* / → ○	→ ●	2 ●
B→B	3	3 ○	→ 3 ○	→ 1 ● / → 2 ○	1 ● 2 ○
C→C	3	1 ● 2 ○	→ ●* / → 2 ○	→ ● / → ○	2 ● 1 ○
E→E	1	○	→ ○	→ ○	○
Stad.veränderung:					
- Progression					
C→E	1	○	→ ○	→ ○	○
- Remission					
E→C	2	2 ○	→ 2 ○	→ 2 ○	2 ○

● = DNCB-positiv ○ = DNCB-negativ

✱ : 2.Teil der Wiederholungstestung erübrigte sich

Auswertung für Chronische lymphatische Leukämie:

Stadienverläufe und jeweilig beobachteter Ausfall der wiederholten DNCB-Testung sind in der Zusammenstellung auf Seite 133 wiedergegeben. (Anmerkung:Ein wiederholt getesteter Patient konnte wegen Unvollständigkeit der klinischen Befunde stadienmäßig nicht klassifiziert werden und fällt damit aus der Betrachtung heraus.)

Zusammenfassung:

1. Die beim ersten Test im Kollektiv der Chronischen lymphatischen Leukämie als einzige DNCB-positiv gewesene Person zeigte auch beim Wiederholungstest Überempfindlichkeit auf DNCB.
2. Bei unverändertem Krankheitsstadium wechselten 4 Patienten zu DNCB-positivem Testausfall (dreimal nach erneutem Sensibilisierungskontakt,einmal ohne erneute Sensibilisierung).In 4 weiteren Fällen blieb die Reaktivität gleich (1.Test und 2.Test DNCB-negativ).
3. Im Fall des Patienten mit dem progredienten Krankheitsverlauf zeigte sich auch beim Wiederholungstest DNCB-negativer Ausfall.
4. Die in 2 Fällen abgelaufene Verbesserung des Krankheitsstadiums ging nicht mit einer Konversion zu DNCB-positiver Reaktion einher.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie:

Als gemeinsames Ergebnis der entsprechenden getrennten Auswertungen bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie können folgende Aussagen zusammengefaßt werden:

- Alle Patienten,die beim ersten Test auf DNCB positiv reagiert hatten,behielten die Reaktionsfähigkeit gegenüber der DNCB-Testung auch bei - da alle diese Patienten sich im Krankheitsstadium nicht verschlechtert hatten,ist dieser

Befund nicht überraschend.

- Ein Patient wechselte bei gleichzeitiger Verbesserung des Krankheitsstadiums zu DNCB-positivem Testausfall.Eine derartige Konversion wurde jedoch in 3 anderen vom Stadienverlauf vergleichbaren Fällen nicht beobachtet.
- Das bemerkenswerteste Resultat des Wiederholungstests ergab sich jedoch daraus,daß von 13 im ersten Test DNCB-negativ gewesenen Patienten,deren Krankheitsstadium sich vom ersten zum zweiten Test nicht änderte,6 Patienten zu DNCB-positivem Testausfall konvertierten.

Strikte,eindeutige Beziehungen zwischen den Ergebnissen der immunologischen Verlaufsbeobachtung durch den DNCB-Test und dem klinisch faßbaren Verlauf der Erkrankung haben sich damit in der vorliegenden Untersuchung nicht ergeben.

2.7.3.2.2. Resultate der wiederholten Intradermaltestungen mit Infektionsallergenen in Beziehung zum gleichzeitig beobachteten Stadienverlauf der Erkrankung

Auswertung für Multiples Myelom:

Eine Zusammenstellung der entsprechenden Befunde wurde in Tabelle 11 auf Seite 136 vorgenommen.Als Vergleichskriterium zwischen der ersten und zweiten Intradermaltestung dient die jeweilige Gesamtzahl der beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen:

1. Von den 1o stadiengleich gebliebenen Patienten zeigten 9 bei der Wiederholungstestung mindestens gleichviel Überempfindlichkeitsreaktionen wie beim ersten Test. Bei 6 dieser 9 Patienten wurde eine Zunahme in der Anzahl der Reaktionen beobachtet. Allergene,die bei der ersten Testung positive Reaktion hervorgebracht hatten,führten überwiegend auch beim Wiederholungstest wieder zu Überemp-

Tabelle 11: Multiples Myelom:Resultate der wiederholten Intradermaltestungen mit Infektionsallergenen im Zusammenhang mit dem zwischenzeitlichen klinischen Verlauf

Stadienverlauf	Anz. Pat.	Anz. pos. ausgef. Einzeltests beim jeweiligen Pat.	
		1.Testung	2.Testung
gleichgebl.Stad.:			
Stad.I → I	6	3 → 4 8 → 7 5 → 7 6 → 6 4 → 5 4 → 4	
II → II	1	4 → 7	
III → III	3	5 → 5 4 → 5 3 → 4	
Stad.veränderung:			
- Progression			
I → III	1	4 → 3	
II → III	1	2 → 1	
- Remission			
II → I	2	5 → 3 5 → 8	
III → II	1	4 → 1	

Tabelle 12: Chronische lymphatische Leukämie: Resultate der wiederholten Intradermaltestungen mit Infektionsallergenen im Zusammenhang mit dem zwischenzeitlichen klinischen Verlauf

Stadienverlauf	Anz. Pat.	Anz. pos. ausgef. Einzeltests beim jeweiligen Pat.	
		1. Testung	2. Testung
gleichgebl. Stad.:			
Stad. A → A	2	5 → 7 2 → 6	
B → B	3	3 → 4 3 → 6 3 → 5	
C → C	3	5 → 6 5 → 6 3 → 4	
E → E	1	6 → 6	
Stad. veränderung			
- Progression			
C → E	1	3 → 1	
- Remission			
E → C	2	3 → 6 4 → 2	

findlichkeitserscheinungen.

2. Die in 2 Fällen beobachtete Progression der Erkrankung ging mit einer Verminderung in der Anzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen einher.
3. Bei 2 der 3 Fälle von Remission wurde jedoch ebenfalls eine Abnahme der Reaktionen gefunden.

Auswertung für Chronische lymphatische Leukämie:

Einen Überblick über die entsprechenden Befunde gibt die Tabelle 12 auf Seite 137.
(Anmerkung: Ein wiederholt getesteter Patient fällt aus der Betrachtung heraus, siehe dazu Seite 83.)

Zusammenfassung:

1. Alle 9 stadiengleich gebliebenen Patienten zeigten bei der Wiederholungstestung ohne Ausnahme wieder dieselben Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei 8 der 9 Patienten sind noch Reaktionen auf einen Teil der restlichen Allergene hinzugekommen.
2. Bei der in einem Fall beobachteten Progression der Erkrankung nahm die Zahl der Überempfindlichkeitsreaktionen ab.
3. Die bei 2 Patienten beobachtete Remission ging nur in einem Fall mit Zunahme positiven Testausfalls einher, im zweiten Fall wurde eine Abnahme der Reaktivität gefunden.

Zusammenfassende Beurteilung der entsprechenden Ergebnisse bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie:

- 18 der 19 stadiengleich gebliebenen Patienten zeigten bei der Testwiederholung mindestens gleichviel Überempfindlichkeitsreaktionen wie beim ersten Mal - 14 der 19 Patienten wiesen bei der Wiederholungstestung sogar mehr Überempfindlichkeitsreaktionen auf als zuvor.
- Die in 3 Fällen beobachtete Progression der Erkrankung

ging mit Abnahme der Hauttestreaktivität einher.

3. In 3 von 5 Fällen mit Remission wurde jedoch ebenfalls eine Abnahme in der Anzahl von Reaktionen vorgefunden.

Was schon bei der Beurteilung der DNCB-Testungen festgestellt wurde, gilt auch für die Testung mit Infektionsallergenen: Der Vergleich der Befunde der wiederholt durchgeführten Überempfindlichkeitstests ließ in der vorliegenden Untersuchung keine eindeutigen Beziehungen zum zwischenzeitlichen klinisch faßbaren Krankheitsverlauf erkennen.

2.7.4. Zuverlässigkeit der Hauttests

Der Umstand, daß die beschriebenen Hauttestungen auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen in der vorliegenden Arbeit jeweils zweimal zur Anwendung kamen, legt den Gedanken nahe, anhand des Vergleichs der ersten und zweiten Testung Aussagen über die Zuverlässigkeit dieser Untersuchungsmethode zu gewinnen.
Ein solcher Vergleich setzt natürlich voraus, daß die Reaktionsbedingungen von seiten der Testpersonen bezüglich der ersten und der Wiederholungstestung gleichbleiben. Die Annahme gleich gebliebener Reaktivität ist bei den stadiengleich gebliebenen Patienten als einigermaßen gerechtfertigt anzusehen (selbstverständlich ist dieses Kriterium aber unmöglich exakt nachprüfbar). Der angesprochene Vergleich zur Bestimmung der Zuverlässigkeit der Hauttests läßt nur dann verwertbare Resultate erwarten, wenn ausreichend große Zahlen von Tests zur Basis gemacht werden können - dies gilt auch deshalb, weil die Ergebnisse der Wiederholungstestung vermuten lassen, daß durch die wiederholte Applikation der Testsubstanzen selbst in mehreren Fällen die Reaktivität der Testpersonen gesteigert worden ist (zunehmende Sensibilisierung, "Booster-Effekt"): Die in diesen Fällen angezeigte tatsächliche Reaktivitätsänderung muß bei dem Verfahren des Vergleichs zwangsläufig als "Unzuverlässigkeit"

der ersten Testung erscheinen (siehe unten).

Bezüglich der DNCB-Testung können wegen der relativ kleinen Vergleichszahlen demnach keine Aussagen gemacht werden.Die Angaben aus der Literatur - und hier speziell die im Rahmen der Arbeit von BLEUMINK ermittelten Daten - lassen jedoch eine hohe Zuverlässigkeit der DNCB-Testung annehmen (9o bis 95% gesunder Testpersonen sensibilisierbar).

Für die Intradermaltestungen mit Infektionsallergenen soll jedoch anhand der Befunde der vorliegenden Arbeit der Versuch einer Aussage über die Zuverlässigkeit der Methode unternommen werden.
Dabei wird nun konkret folgendermaßen vorgegangen: Bei allen Patienten (insgesamt 19 Personen aus den Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie),die im Stadium der Erkrankung gleich geblieben sind,wird verglichen,in wieviel Fällen der Ausfall beider Testungen übereinstimmt und in wieviel Fällen dies nicht der Fall gewesen ist.Der Anteil wechselhaften Testausfalls soll dann als "Unzuverlässigkeit" der Methode angesehen werden. Die entsprechenden Ergebnisse der einzelnen Intradermalteste werden zusammengefaßt betrachtet.Da ausschließlich erythematöse Reaktion in ihrer Wertigkeit (Irritation oder spezifische Überempfindlichkeit?) fraglich ist (siehe S.117),werden alle Testverläufe,die das Vorkommen von Erythem einschließen (1.Test:Erythem/2.Test:keinerlei Reaktion; 1.Test:keine Reaktion/2.Test:Erythem;1.Test:Erythem/2.Test:Erythem),aus der Betrachtung herausgenommen.

Auswertung:

- gleichgebliebene Teste (1.Test:positiv/2.Test:positiv; 1.Test:negativ/2.Test:negativ)

Multiples Myelom:	59
Chronische lymphatische Leukämie:	45
insgesamt:	1o4 Teste

- veränderte Testergebnisse (1.Test:positiv/2.Test:negativ; 1.Test:negativ/2.Test:positiv)

Multiples Myelom:	7
Chronische lymphatische Leukämie:	9
insgesamt:	14 Teste

Ergebnis:
Bei den 19 stadiengleich gebliebenen Patienten stellte sich unter insgesamt 118 entsprechenden Testverläufen 1o4mal dasselbe Ergebnis ein, 14mal wurde ein Wechsel im Testausfall beobachtet (rund 12%).
In nahezu 9o % der Fälle haben die intradermalen Hauttests mit Infektionsallergenen also erwartungsgemäß dasselbe Resultat erbracht,die Zuverlässigkeit der Tests erscheint somit relativ groß. Wahrscheinlich liegt die Zuverlässigkeit aber sogar noch höher,da der grundsätzlich als Unzuverlässigkeit der Untersuchungsmethode gedeutete Wechsel im Testausfall in 13 von den 14 Fällen von negativ zu positiv vor sich ging - Sensibilisierungsvorgänge mit tatsächlichem Wechsel in der Reaktivität scheinen hier eine Rolle zu spielen.

2.8. Diskussion

Zahlreiche klinische Beobachtungen und experimentelle Befunde haben zu der Vermutung geführt,daß engere Zusammenhänge zwischen dem Krebsgeschehen und den Aktivitäten des Immunsystems existieren. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Multiplem Myelom und solche mit Chronischer lymphatischer Leukämie auf den Funktionszustand gewisser Teilbereiche des Immunsystems untersucht;Zweck der Studie war es,bei diesen speziellen malignen Neoplasien weitere Anhaltspunkte zur Bestätigung vermuteter Zusammenhänge von Krebsgeschehen und Immunfunktionen zu gewinnen.
Bevor nun die in vorangegangenen Kapiteln dargestellten speziellen Resultate der hier vorliegenden Studie einer Interpretation und Diskussion zugeführt werden,sollen noch einmal kurz die wesentlichen Erkenntnisse und Gedankengänge zusammengefaßt werden,die für das Vorhaben und die Durchführung der in dieser Arbeit unternommenen speziellen Untersuchung bestimmend waren:

Wie bereits in der "Allgemeinen Einführung" ausführlich diskutiert,haben Experimente (etwa Tumortransplantationsexperimente bei syngenen Tieren,siehe S.28 ;sowie in-vitro-Experimente mit Interaktion von Tumorzellen und Zellen des Immunsystems,siehe S.43) gezeigt,daß das Immunsystem maligne entartete Zellen bekämpfen kann. Damit wurde eine ganze Anzahl von klinischen Beobachtungen untermauert,die als Hinweise für eine allgemeine Abwehrfunktion des Immunsystems gegenüber der malignen Entartung gelten.Zu diesen Hinweisen sind zu zählen (siehe S.27):

- Zeichen von Aktivität des Immunsystems wie Ansammlung spezifischer Zellen des Immunsystems (Lymphozyten und Makrophagen) im Tumor selbst und an der Grenzzone zum gesunden Gewebe,Stimulation der regionären Lymphknoten;
- gesteigerte Häufigkeit von Krebserkrankungen bei angeborenen Immundefekten sowie bei chronischer Immunsuppression (im Anschluß an Transplantationen);

- Fälle von Spontanremissionen bösartiger Geschwülste (beziehungsweise Remission von im Körper verbliebenen Resten nur noch unvollständig operabler Tumoren sowie Remission von Metastasen im Anschluß an die Entfernung des Primärtumors).

Mit der malignen Entartung assoziierte Veränderungen der Zellmembranoberfläche (sogenannte "tumorspezifische Antigene") sind mittlerweile - zumindest für eine ganze Reihe von Tumoren - auch beim Menschen nachgewiesen worden (siehe S.31);eine wesentliche Voraussetzung für die Aktivierung des Immunsystems, das Vorhandensein von "körperfremden" Strukturen,erscheint somit erfüllt.

Im Zusammenhang mit all diesen genannten Beobachtungen und Experimenten sowie den Hinweisen,die sich aus der speziellen Interpretation der Transplantationsreaktionen (siehe S.31) und den Überlegungen zur Häufigkeit der malignen Entartung von Körperzellen (Mutationstheorie,siehe S. 26) ergeben,wurde die weithin diskutierte Hypothese von der "immunologischen Überwachung" aufgegriffen,die - über die schon länger bekannte Abwehrfunktion des Immunsystems gegenüber Infektionserregern hinaus - eine zweite bedeutende Funktion des Immunsystems postuliert,nämlich die generelle "Kontrollfunktion" gegenüber immer wieder durch mutagene Einflüsse entstehenden Krebszellen.
Das Auftreten und die Progression von Krebserkrankungen wären somit als Versagen dieser generellen immunologischen Überwachung zu interpretieren.In dem abschließenden Abschnitt der Allgemeinen Einführung wurden mögliche Ursachen (zum Beispiel Infektionskrankheiten;Begleiterscheinung nicht-infektiöser Erkrankungen) für ein solches Versagen des Immunsystems diskutiert. Als gewichtiges Faktum läßt sich in diesem Zusammenhang festhalten,daß zahlreiche mit den Funktionen des Immunsystems in Verbindung zu stellende Befunde an Krebspatienten selbst immer wieder Hinweise auf mehr oder weniger ausgedehnte Defekte in der Reaktionsfähigkeit des Immunsystems erbracht haben.

In entsprechenden Abschnitten (siehe S. 42 ff.) wurde die bedeutsame Frage abgehandelt,welche Teilfunktionen beziehungswei-

se Zellsysteme innerhalb des komplexen Zusammenspiels von spezifischem und unspezifischem Immunsystem in besonderem Maße zur beobachteten Abwehr von Tumorzellen beitragen. Tumortransplantationsexperimente und in-vitro-Versuche haben die Erkenntnis vermittelt,daß den T-Lymphozyten als Teil des spezifischen Immunapparates die wesentliche Rolle bei der Bekämpfung bösartiger neoplastischer Zellen zukommt: Die durch entsprechenden Kontakt erworbene Fähigkeit zu einer spezifischen Tumorzellabwehr (siehe S. 28) kann nur durch den Transfer von Lymphozyten, nicht jedoch durch zellfreies Serum übertragen werden - die Tumorabwehr geht also auf die "zelluläre Immunität" zurück.

Als weitere schon länger bekannte T-Lymphozyten-vermittelte Immunphänomene wurden genannt: die Abwehr gegenüber Viren,Pilzen und zahlreichen Bakterien,die Transplantatabstoßung und die Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp.Es wurde in diesem Zusammenhang das Problem diskutiert,daß es bisher nicht bekannt ist,wie weit diese einzelnen in jeweilig typischen Situationen vorgefundenen Reaktionsphänomene sich aus denselben "Unterfunktionen" (zum Beispiel Zytotoxizität,Lymphokin-Freisetzung) zusammensetzen (siehe S.45). Der Umstand der weitgehenden Ähnlichkeit bezüglich des zeitlichen Ablaufes,des histologischen Bildes und der beteiligten Einzelmechanismen legt jedoch die Vermutung nahe,daß den genannten zellulären Immunphänomenen ein relativ einheitlicher Reaktionsmechanismus zugrunde liegt.
Um weitere Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Hypothese zu gewinnen,daß die Manifestation einer Krebserkrankung auf das Versagen einer generell im Organismus vorgesehenen immunologischen Überwachung gegenüber Krebszellen zurückgeht,hat man in den letzten Jahren an Krebspatienten zahlreiche Untersuchungen besonders hinsichtlich des nach heutigem Wissen wesentlich mit der Krebszellabwehr verbundenen T-Lymphozyten-Apparates durchgeführt. Untersuchungen von T-Zell-Funktionen wurden öfter speziell auf dem Wege der Hauttestung von bestimmten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp vorgenommen;wie bereits dargestellt,wurden in zahlreichen solchen Testungen an Patientenkollektiven mit den verschiedensten Neoplasien Defekte in der T-Lymphozyten-Antwort herausgefunden (siehe S.71). Der auf ei-

ne Reihe von Befunden gestützte vorhin erwähnte Aspekt eines relativ einheitlichen Reaktionsmechanismus des T-Zell-Apparates läßt nun mit gewisser Berechtigung eine direktere Beziehung zwischen den Ergebnissen der Überempfindlichkeitstestungen einerseits und dem Funktionszustand der Tumorabwehr andererseits vermuten.

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war es,bei den Krebserkrankungen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie (beides maligne Neoplasien der B-Zell-Reihe unter den Lymphozyten) mit Hilfe des einfachen und die Patienten im allgemeinen wenig belastenden Verfahrens der Hauttestung auf T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen weitere Informationen über den Funktionszustand des T-Zell-Apparates zu gewinnen,da diese Neoplasien bisher diesbezüglich weniger häufig und mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen untersucht worden sind.
Als spezielle Antigene zur Auslösung der T-Lymphozyten-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen wurden eine ganze Reihe von "Infektionsallergenen" und das Kontaktallergen Dinitrochlorbenzol (DNCB) eingesetzt.Als Kriterium bei der Auswahl der Infektionsallergene galt,daß eine entsprechende größere natürliche Verbreitung in der Bevölkerung vorausgesetzt werden konnte,so daß bei den zu testenden Personen die Annahme der notwendigen praeexistenten Sensibilisierung zumindest jeweils für einen Teil der Antigene gerechtfertigt erschien.Mit der Verwendung von DNCB,dessen Applikation gewöhnlich bei über 9o % gesunder Personen zur Sensibilisierung führt,wurde dagegen ein T-Zell-Test mit gesichertem,standardisiert vorweggenommenen Sensibilisierungskontakt und gleichzeitiger Überprüfung der Induktionsphase des immunologischen Gedächtnisses erreicht.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Hauttest-Untersuchungen bei Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie sollten Antworten liefern auf die speziellen Fragen,ob bei den genannten Neoplasien Beeinträchtigungen von T-Lymphozyten-Funktionen festzustellen sind und ob diese etwaigen Defekte der T-Zell-Reaktivität hinsichtlich der

verwendeten Antigene unterschiedliche Ausprägung zeigen sowie Beziehungen zu Art,Ausdehnung und Verlauf der genannten Erkrankungen erkennen lassen.
Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen nun anhand der einzelnen Fragestellungen im folgenden zusammenfassend dargestellt werden,Diskussion und Interpretation schließt sich jeweils an:

- **Sind bei den untersuchten Patientenkollektiven mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie Beeinträchtigungen von T-Lymphozyten-Funktionen erkennbar?**

Diese wesentlichste Frage der Studie läßt sich nach den vorliegenden Ergebnissen - insgesamt - bejahen: Beide Krankheitsgruppen blieben bezüglich der jeweiligen Häufigkeit positiven Testausfalls in der nach BLEUMINK standardisiert vorgenommenen DNCB-Testung sehr deutlich unterhalb des für Gesunde angegebenen Prozentsatzes von über 9o % (siehe S.59).Nur knapp über die Hälfte der Patienten mit Multiplem Myelom (1o von 19) zeigten im DNCB-Test Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp an. Bei dem Patientenkollektiv mit Chronischer lymphatischer Leukämie kann man nach den vorliegenden Befunden sogar schon davon sprechen,daß das Fehlen der betreffenden T-Zell-Reaktivität die Regel war: Nur eine einzige der getesteten 14 Personen mit dieser Erkrankung wies einen positiven DNCB-Testausfall auf.

Einen gegenüber den Ergebnissen von Untersuchungen bei Normalkollektiven immer noch vermindert erscheinenden Prozentsatz von DNCB-positivem Testausfall haben auch BLOCK und Mitarbeiter in ihrer Studie bei Kranken mit Chronischer lymphatischer Leukämie festgestellt: 19 Patienten zeigten Reaktionen,7 weitere dagegen nicht.[259] Es fällt jedoch auf,daß der von BLOCK berichtete Anteil DNCB-positiven Testausfalls insgesamt noch relativ hoch liegt;es ergibt sich damit eine bemerkenswerte Abweichung gegenüber dem in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnis einer sehr viel häufigeren Beeinträchtigung der Reaktivität.

CONE und UHR fanden dagegen in einer entsprechenden Studie bei Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie ein den Resultaten der vorliegenden Arbeit ähnliches Bild[260]: Nur einer der neun von ihnen getesteten Patienten zeigte Reaktivität im Hauttest mit Dinitrofluorbenzol (DNFB) - DNFB ist eine Substanz,die mit dem DNCB eng verwandt ist;den beiden Kontaktallergenen gegenüber entwickelt sich "Kreuzsensibilität" des Organismus (siehe S.73). In der genannten Studie berichten CONE und UHR über entsprechende DNFB-Hauttestungen auch bei einem Kollektiv mit Multiplem Myelom: 6 der getesteten Patienten bildeten Überempfindlichkeitsreaktionen aus,die anderen 5 nicht.Auch dieses Ergebnis erscheint demnach durch die vorliegende Untersuchung bestätigt.
Es ist nicht ausgeschlossen,daß die von BLOCK für Chronische lymphatische Leukämie angegebene beachtlich höhere Reaktionsquote auf DNCB mit den relativ hohen Testungsdosen von 5o ug und 1oo ug in Zusammenhang steht:nach BLEUMINK ist bei diesen Konzentrationen mit dem regelmäßigen Auftreten von irritativ-toxischen,"falsch-positiven" Reaktionen zu rechnen (siehe Seite 111).

Es soll nun die neben dem DNCB-Test ebenfalls durchgeführte Überempfindlichkeitstestung mit diversen Infektionsallergenen betrachtet werden. Es sei noch einmal zusammengefaßt:
Die Patientengruppen mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie sowie auch das aus verschiedenen anderen Neoplasmen zusammengesetzte gesondert angeführte Kollektiv (siehe S.85) ließen hier eine gewisse Parallelität des Testausfalls beobachten.Wie nicht anders zu erwarten gewesen,ist die Häufigkeit,mit der die einzelnen Teste positive Reaktionen ergaben,je nach Substanz verschieden.Als plausible Erklärung kommen hier vor allem die unterschiedliche Verbreitung und "Antigenität" der entsprechenden Mikroorganismen in Betracht.Aber auch Unterschiede in der Zusammensetzung der Testlösungen,etwa in der Allergen-Dosierung,spielen daneben möglicherweise eine Rolle.
Reaktionslosigkeit gegenüber sämtlichen der verwendeten Test-

substanzen - "Anergie";ein Resultat,dem man in Zusammenhang mit der Untersuchung des Immunstatus in einigen Arbeiten größere Bedeutung zugemessen hat[261] - wurde in keinem Fall beobachtet. Im Durchschnitt ergaben sich pro Patient in den beiden Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie rund 4 positive bei insgesamt 8 durchgeführten Einzeltesten.

Die Applikation bestimmter "Allergene" - nämlich Mumpsantigen, Antigene der Bakteriengruppen F1 und F2,Trichophytonantigen und Tuberkulin - führte in der überwiegenden Zahl der Fälle zu T-Zell-vermittelter Überempfindlichkeitsreaktion: Auf Mumps-Antigen beispielsweise haben 18 von 19 Patienten mit Multiplem Myelom und 11 von 14 mit Chronischer lymphatischer Leukämie positiven Testausfall gezeigt,die für Normalkollektive von verschiedenen Untersuchern angegebenen Prozentsätze bewegen sich zwischen 6o und 9o % (detailliertere Angaben siehe S.126).Tuberkulin führte bei 13 von 19 Patienten aus dem Kollektiv mit Multiplem Myelom und bei 8 von 13 aus jenem mit Chronischer lymphatischer Leukämie zur Reaktion,entsprechende in der Literatur für Normalpersonen angegebene Vergleichszahlen: 45 bis 7o % positiven Testausfalls. Als normale Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Applikation von Trichophyton-Antigen sind Angaben von 4o bis 7o % genannt,die Ergebnisse der vorliegenden Studie lauten:Reaktion bei 1o von 19 Patienten mit Multiplem Myelom und 8 von 14 bei Chronischer lymphatischer Leukämie. Die bei den hier untersuchten Neoplasien beobachteten Häufigkeiten positiven Testausfalls liegen also durchaus in den Bereichen,die für Normalkollektive angegeben sind.

Die Summe der genannten Befunde läßt die Einschätzung zu,daß bei den in der vorliegenden Studie getesteten Patientengruppen mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie bezüglich der Ausbildung von Überempfindlichkeit gegenüber Infektionsallergenen ein relativ hohes Reaktionsniveau vorlag.

Über vergleichbare Untersuchungen wurde durch die schon zuvor genannten Autoren berichtet: Neben dem Sensibilisierungsversuch mit DNCB haben BLOCK und Mitarbeiter auch Überempfindlichkeits-

testungen mit Tuberkulin,Mumps- und Candida-albicans-Antigen unternommen.Die Ergebnisse sind nicht im einzelnen angeführt,es wird nur zwischen "intradermal-positiven" Testpersonen - das heißt:solchen mit mindestens einem positiven Testausfall auf die Applikation der drei mikrobiellen Antigene hin - und "intradermal-negativen" - also auf alle drei Antigene hin nichtreaktiven - Personen unterschieden."86 %" der Kranken (18 von 21) mit Chronischer lymphatischer Leukämie wurden solchermaßen als "intradermal-positiv" klassifiziert.[262]
Über die Problematik einer Einstufung als "nicht-reaktiv" aufgrund weniger derartiger Hauttests wurde bereits diskutiert (siehe S.56).Diese Überlegungen eingeschlossen,steht das von BLOCK und Mitarbeitern berichtete Ergebnis nicht in einem augenfälligen Widerspruch zu dem in der vorliegenden Arbeit gefundenen.

CONE und UHR haben im Zuge ihrer schon genannten Untersuchungen an Patientengruppen mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie ebenfalls Überempfindlichkeitstestungen mit Infektionsallergenen durchgeführt.Sie benutzten - wie die hier vorliegende Arbeit auch - eine größere Anzahl von entsprechenden Antigenen;unter den acht Testsubstanzen finden sich Candida albicans,Trichophyton,Tuberkulin,Mumps und Streptokinase (Varidase). Die Ergebnisse sind wiederum nicht nach Testsubstanz differenziert angegeben.Hauptsächliches Augenmerk wurde auch von diesen Autoren auf die Frage gelegt,ob Überempfindlichkeitsreaktionen überhaupt ausgelöst werden konnten.Das Ergebnis: Sämtliche der 12 getesteten Patienten mit Multiplem Myelom zeigten mindestens eine allergische Reaktion vom Spättyp,die durchschnittliche Anzahl von positiven Testen pro Patient lag mit rund 3 Testen etwa bei derjenigen eines gleichzeitig untersuchten Kontrollkollektivs. In der Gruppe mit Chronischer lymphatischer Leukämie erwies sich einer der 8 getesteten Patienten gegenüber allen acht Testsubstanzen als nichtreaktiv.Die bei den anderen 7 Patienten dieser Gruppe beobachtete durchschnittliche Häufigkeit positiven Testausfalls war geringer als die schon erwähnte des Normalkollektivs - wegen der kleinen Bezugszahlen ist diese Tatsache jedoch kaum verwertbar.

CONE und UHR selbst ziehen aus ihrer Untersuchung den Schluß, daß die Fähigkeit zur Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktion auf mikrobielle Antigene bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie noch relativ intakt ist[263]- diese Einschätzung erscheint durch die Befunde der hier vorliegenden Studie weiter gestützt.

- **Zeigt sich zwischen der Reaktivität auf Infektionsallergene und dem Testausfall bei DNCB ein Unterschied?**

Die Antwort auf diese Frage wurde praktisch schon im vorhergehenden Abschnitt vorweggenommen: Sowohl bei den Patienten mit Multiplem Myelom als auch bei denen mit Chronischer lymphatischer Leukämie konnte ein relativ hoch einzuschätzendes Reaktionsniveau bezüglich der Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Infektionsallergene festgestellt werden,wohingegen beide Patientenkollektive im DNCB-Test eine gegenüber der normalen Sensibilisierungsquote deutlich verminderte Häufigkeit positiven Testausfalls erkennen ließen. Wie schon dargestellt, zeigte sich in der Untersuchung von CONE und UHR ein vergleichbares Bild.

Es wurde bereits ausführlich abgehandelt (siehe S.61),daß DNCB-Test und Überempfindlichkeitstestungen mit Infektionsallergenen nicht völlig identisch sind bezüglich dessen,was überprüft wird: Die Testungen mit Infektionsallergenen dienen dazu, Überempfindlichkeitsreaktionen in einem bereits entsprechend vorveränderten Organismus auszulösen ("Sekundärantwort"),die Sensibilisierungsphase ist hier schon zu einem mehr oder weniger lang zurückliegenden Zeitpunkt im bisherigen Leben erfolgt. Anders ist die Situation beim DNCB-Test: Vor der eigentlichen Überempfindlichkeitstestung muß hier im Rahmen des Tests erst die erforderliche Sensibilisierung des Organismus willkürlich herbeigeführt werden. Ein positiver DNCB-Testausfall hat somit - über die Intaktheit der "Sekundärantwort" hinaus - die Funktionstüchtigkeit auch aller der Vorgänge zur Bedingung,die die

notwendige "Vorveränderung" des Körpers herbeiführen ("immunologisches Gedächtnis").
Die spezielle Konstellation im Gesamtergebnis der Hauttestung - Häufigkeit von Reaktion im DNCB-Test deutlich vermindert, Überempfindlichkeit auf Infektionsallergene erscheint weitgehend intakt - läßt nun vermuten,daß das hier bei Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie beobachtete Unvermögen,DNCB-Überempfindlichkeitsreaktionen auszubilden,auf einen Defekt in der vorausgehenden Induktionsphase der Sensibilisierung zurückzuführen ist.[264] Ein weiterer bestärkender Hinweis in dieser Richtung ist der Arbeit von HARTL und HAYDUK aus dem Jahre 1967 zu entnehmen[265]: Nach einem betreffenden,zuvor hergestellten Antigen-Erstkontakt des Organismus durch Impfung mit Brucellin-Vakzine zeigten nur einer von acht Patienten mit Chronischer lymphatischer Leukämie und nur vier von sieben Patienten mit Multiplem Myelom entsprechende Überempfindlichkeitsreaktionen des Spättyps,wohingegen bei sämtlichen zehn Kontrollpersonen positive Resultate gefunden wurden.

Die bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie beobachtete Beeinträchtigung von T-Lymphozyten-Phänomenen dürfte nach den vorliegenden Befunden also auf mangelhafte Teilfunktionen im Rahmen der "Primärantwort" samt Ausbildung des "immunologischen Gedächtnisses" (siehe S.44) zurückgehen.Welche detaillierten Mechanismen hier betroffen sein könnten,muß völlig offenbleiben,zumal selbst die entsprechenden normalen immunologischen Verhältnisse noch nicht abgeklärt sind (siehe dazu S. 44 und S. 45).
Das Ergebnis von der Beeinträchtigung der immunologischen Reaktivität auf "Neo-Antigene" ist mit dem Konzept vom Versagen der immunologischen Überwachung beim Auftreten von maligen Neoplasien vereinbar: Die immunologische Überwachung durch das Immunsystem hat - wie bereits ausführlich abgehandelt (siehe S. 30) - zur Voraussetzung,daß das Immunsystem die entarteten Zellen an ihren veränderten Zelloberflächenstrukturen,den "tumorspezifischen Antigenen",als körperfremd erkennen kann und daraufhin entsprechende,ausreichende Abwehrreaktionen ausbil-

det (Proliferation der betreffenden T-Lymphozyten,Ausbildung von verschiedenen Effektor-Zellen und den memory-cells). Diese Funktionen - beziehungsweise Teile derselben - müssen nun aber bei den vorliegenden Erkrankungen als beeinträchtigt angenommen werden.

- Ergeben sich zwischen den beiden Krankheitsgruppen Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie Differenzen in der T-Zell-Reaktivität?

Bei der Beantwortung dieser Frage ist bezüglich der DNCB-Testung und der Überempfindlichkeitsuntersuchung mit Infektionsallergenen zu unterscheiden:
Angesichts des schon diskutierten Befundes,daß in beiden Kollektiven ein als relativ hoch einzuschätzendes entsprechendes Reaktionsniveau vorlag,ist es nicht überraschend,daß der Vergleich der Ergebnisse aus der Testung mit Infektionsallergenen weder hinsichtlich der Gesamthäufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen noch hinsichtlich einzelner Testsubstanzen verwertbare Differenzen zwischen Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie ergab. Ein für die jeweilige Krankheitsgruppe charakteristisches Muster des Intradermaltest-Ausfalls ist somit auch nicht festgestellt.

Der Vergleich der jeweiligen DNCB-Test-Befunde zeigt dagegen ein anderes Bild: Während bei Chronischer lymphatischer Leukämie negativer Testausfall die Regel scheint (13 DNCB-negative Personen im Verhältnis zu einer einzigen DNCB-positiven),war dagegen immerhin bei der Hälfte der Patienten (1o von 19) mit Multiplem Myelom die DNCB-Reaktivität erhalten. Die beobachtete Differenz erwies sich als statistisch signifikant (χ^2-Test, Prüfgröße=7,5;das entspricht über 99% "Sicherheitswahrscheinlichkeit").

CONE und UHR haben in ihrer Studie - jedoch aufgrund der Beobachtungen an kleineren und bezüglich ihrer Vergleichbarkeit (Alter,Geschlecht,Stadienverteilung) nicht näher untersuchten

Patientengruppen - schon die Vermutung geäußert,daß Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie mit einem unterschiedlich ausgeprägten Immundefekt einhergehen.[266] Diese Ansicht scheint nach den Befunden der vorliegenden Studie bestätigt.
Über die detaillierten Ursachen dieser unterschiedlichen Ausprägung ist so wenig bekannt wie über die Ursache der gefundenen Immundefekte überhaupt.

Das Ergebnis,daß mit den hier studierten unterschiedlichen Neoplasmen offensichtlich verschieden ausgeprägte T-Zell-Defekte einhergehen,ist kaum anders zu erklären,als daß von seiten der spezifischen Neoplasmen selbst Faktoren an seinem Zustandekommen beteiligt sein müssen.Auf diese im Rahmen der vorliegenden Studie bisher weitgehend unberücksichtigt gebliebene,aber bedeutsame Problematik soll zum Abschluß der Diskussion noch näher eingegangen werden.

- **Stehen etwaige Defekte in der T-Zell-Reaktivität in Beziehung zu der Ausdehnung der Erkrankung?**

Wie bereits dargestellt (siehe S.72),haben Studien bei verschiedenen anderen Neoplasien auf diese Frage unterschiedliche Antworten erbracht: Ein Teil der Untersucher fand,daß mit zunehmender Ausbreitung der neoplastischen Erkrankung eine Abnahme in der Häufigkeit normaler T-Zell-Reaktivität einherging,andere Autoren hingegen konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Absicht der vorliegenden Arbeit war es,die bei Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie erhobenen Befunde auch auf diese spezielle Problemstellung hin zu untersuchen.Zum Zwecke einer fundierten Stadieneinteilung der betreffenden Patientenkollektive wurden die erst 1975 erschienenen grundlegenden Arbeiten von SALMON und DURIE (für Multiples Myelom) sowie RAI und Mitarbeitern (für Chronische lymphatische Leukämie) herangezogen.

Das Ergebnis der entsprechenden Untersuchung: Da in beiden Kol-

lektiven ein insgesamt als relativ hoch eingeschätztes Reaktionsniveau gegenüber der Testung mit Infektionsallergenen vorlag,ist es nicht verwunderlich,daß der Vergleich dieser betreffenden Hauttestbefunde zwischen Patientengruppen der anfänglichen Stadien und solchen mit fortgeschrittenerer Erkrankung keine verwertbaren Differenzen ergab - weder bezüglich einzelner Testsubstanzen noch bezüglich der jeweiligen Gesamthäufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen.Wegen der relativ geringen Zahl von Patienten in den betreffenden Vergleichsgruppen konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden,daß anhand sehr viel größerer Kollektive derartige Differenzen doch nachgewiesen werden könnten. Eine augenfällige generelle Verminderung der Fähigkeit,Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber mikrobiellen Antigenen hervorzubringen,wurde bei den Patienten der fortgeschritteneren Stadien aber jedenfalls nicht beobachtet.

In Bezug auf die betreffenden Verhältnisse bei der DNCB-Testung muß nach den vorliegenden Befunden zwischen den beiden untersuchten Neoplasien unterschieden werden: Im Kollektiv der Chronischen lymphatischen Leukämie zeigte überhaupt nur eine einzige Person DNCB-positiven Testausfall;diese Person befand sich im Erkrankungsstadium C.Die anderen 13 sämtlich DNCB-negativen Patienten dieser Krankheitsgruppe entstammten - gleichmäßig verteilt - den Stadien A, B, C und E.Nach den hier erhobenen Befunden scheint die Beeinträchtigung der DNCB-Reaktivität bei Chronischer lymphatischer Leukämie nicht in Beziehung zu den klinisch definierbaren Ausdehnungsgraden der Erkrankung zu stehen.

Die entsprechende Untersuchung bei Patienten mit Multiplem Myelom ergibt jedoch ein anderes Bild: 1o Patienten dieses Kollektivs befanden sich im Stadium I der Erkrankung; 7 dieser Personen waren DNCB-positiv,nur 3 zeigten keine Reaktivität auf DNCB. Unter den Patienten des Stadiums III wies dagegen nur ein einziger einen DNCB-positiven Testausfall auf,die anderen 4 Patienten waren DNCB-negativ. Wegen der geringen Patientenzahlen konnte der hier beobachtete Unterschied in der Reaktivität nicht durch statistische Methoden entsprechend abgesichert werden (Prüfgröße im χ^2-Test: 3,34).Der vorliegende Befund läßt

jedoch die Vermutung aufkommen,daß die Fähigkeit zur Ausbildung von Reaktion auf den DNCB-Hauttest - beziehungsweise die Fähigkeit zu regelrechter "Primärantwort" (siehe S.44) - bei Multiplem Myelom mit zunehmender Schwere der Erkrankung generell stärker vermindert sein könnte.Wie schon erwähnt,wurde in einigen Untersuchungen bei anderen Neoplasien über eine derartige Beziehung schon berichtet.

Ein Zusammenhang zwischen der Progression der neoplastischen Erkrankung und einer Zunahme des immunologischen Defektes ist ein weiterer Aspekt,der erneut auf die noch ausführlicher zu diskutierende Frage führt,ob hier nicht Einflüsse von seiten der Neoplasmen selbst als wesentlich angenommen werden müssen.

- **Welches Bild liefert die Wiederholung der Testung an denselben Patientenkollektiven nach einem Intervall von mehreren Monaten? Zeigen etwaige Veränderungen in den Ergebnissen Beziehungen zum zwischenzeitlichen klinischen Verlauf der Erkrankung?**

Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien,bei denen man nur eine einmalige Hauttest-Untersuchung vorgenommen hat,wurden in der vorliegenden Arbeit dieselben Patientenkollektive (genauer: der überwiegende Teil derselben,siehe S.84) dem gleichen Test nach einer gewissen Zeit zum zweiten Mal unterzogen,um etwaige möglicherweise im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung sich ergebende Veränderungen in der immunologischen Reaktivität zu erfassen.

Als ein Teilergebnis der Wiederholungstestung läßt sich festhalten,daß die Patienten,die beim ersten Test auf DNCB positiv reagiert hatten,die Reaktionsfähigkeit gegenüber der DNCB-Testung auch beibehalten haben - da sämtliche dieser Patienten sich im Krankheitsstadium nicht verschlechtert haben,ist dieser Befund nicht überraschend.
Es ist allerdings zu beachten,daß bei 3 der entsprechenden 7

Personen im ersten Teil der Wiederholungstestung,also bei ausschließlicher Anwendung der DNCB-Testungsdosen,zunächst keine Reaktion auf DNCB mehr gefunden wurde.Erst nach erneuter Applikation der Sensibilisierungsdosis zeigte sich wieder DNCB-positiver Testausfall. Es kann in diesem Zusammenhang als bedeutsam festgehalten werden,daß mit diesem Ergebnis das in der vorliegenden Studie gewählte generelle Vorgehen bei der DNCB-Wiederholungstestung als sinnvoll bestätigt worden ist: Die Überlegung hat sich als richtig erwiesen (siehe S. 98),wonach ein erneuter Sensibilisierungsversuch unternommen werden muß, wenn sich bei der Wiederholungstestung auf die DNCB-Testungsdosen hin keine Reaktion zeigt - das von PALENCIA und Mitarbeitern angegebene DNCB-Test-Schema (siehe S. 98) hätte hier "falsch-negative" Resultate erbracht.
Die konkrete Interpretation des vorliegenden Befundes ist schwierig: Es liegen bisher keine Angaben vor hinsichtlich eines natürlichen Abfalls im DNCB-Sensibilisierungsgrad über längere Zeit.[267] Der bei den 3 Patienten beobachtete Verlust der Überempfindlichkeit auf DNCB könnte der Ausdruck einer solchen normalen Sensibilitätsverringerung sein.Angesichts der entsprechenden Verhältnisse bei der Auslösung von Kontaktekzemen erscheint es jedoch unwahrscheinlich,daß der Zustand der Sensibilität auf DNCB innerhalb so relativ kurzer Zeit auf natürliche Weise verlorengeht.
Eine andere Interpretation des Befundes bietet sich an: Bei den betreffenden Patienten ist zwischenzeitlich eine Therapie mit Cytostatika vorgenommen worden.Es ist bekannt,daß Cytostatika (ebenso wie Bestrahlung und Applikation von Cortison) die Immunantwort beeinträchtigen.Die "Primärantwort" scheint dabei wesentlich störanfälliger als die "Sekundärantwort".[268] Es ist nun denkbar,daß auch eine nachträgliche Cytostatika-Gabe besonders auf diejenigen Lymphozyten Wirkungen ausübt,die kurz zuvor an einer "Primärantwort" beteiligt gewesen sind und deren Proliferationsvorgänge möglicherweise noch nicht abgeschlossen sind.Dies wäre eine Erklärung für den beobachteten zwischenzeitlichen Verlust des DNCB-Sensibilisierungszustands.

Das bemerkenswerteste Resultat des Wiederholungstests ergab

sich daraus,daß von 13 im ersten Test DNCB-negativ gewesenen Patienten,deren Krankheitsstadium sich von der ersten zur zweiten Testung nicht änderte, 6 Patienten (2 mit Multiplem Myelom und 4 mit Chronischer lymphatischer Leukämie) zu DNCB-positiver Reaktion konvertierten.
Im Zusammenhang mit den anderen Befunden - von 4 Patienten mit Verbesserung des Krankheitsstadiums wechselte einer zu DNCB-positivem Testausfall - ist daher festzustellen,daß sich in der vorliegenden Studie keine strikten,eindeutigen Beziehungen zwischen den immunologischen Verlaufsbeobachtungen durch den DNCB-Test und dem klinisch faßbaren Verlauf der Erkrankung ergeben haben.

Auch die Auswertung der wiederholten Testung mit Infektionsallergenen ließ derartige Zusammenhänge mit dem zwischenzeitlichen Krankheitsgeschehen vermissen.Bemerkenswert ist auch hier die beobachtete Vermehrung der Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Veränderung des Stadiums der Erkrankung.

Es ist zu vermuten,daß sowohl dieser Befund als auch die entsprechende Beobachtung beim DNCB-Test auf eine durch die wiederholte Applikation der Allergene verursachte zunehmende Sensibilisierung (analog dem "Booster-Effekt" beim Impfvorgang) zurückzuführen sind.[269]
Ein solcher Summationseffekt könnte auch für den speziellen Befund Ursache sein,daß 2 der Patienten,die im ersten Test DNCB-negativ gewesen waren,bei der Testwiederholung ohne erneute Applikation der Sensibilisierungsdosis nun DNCB-positiven Testausfall zeigten: Summation der Applikation von Sensibilisierungsdosis und Testungsdosis im ersten Test. (Es sind allerdings zwei weitere Interpretationsmöglichkeiten dieses Befundes nicht ausgeschlossen: Möglicherweise war bei diesen Patienten der gesamte Sensibilisierungsvorgang verzögert und somit während der ersten Testung nach 14 Tagen noch keine Allergie nachweisbar. Eventuell lag hier jedoch im ersten Test tatsächlich ein Defekt in der Fähigkeit zur Ausbildung der Überempfindlichkeitsreaktion selbst - bei intakter Induktionsphase der Sensibilisierung - vor (siehe dazu S.98);eine Möglichkeit,die angesichts der Schlußfolgerungen (siehe S.151) aus der allge-

mein beobachteten Konstellation von DNCB-Test-Ergebnissen und den Befunden der Intradermaltestungen aber weniger naheliegend erscheint.)

Die Interpretation,daß der bei der Hälfte der stadiengleich gebliebenen Patienten (6 von 13) beobachtete Wechsel zu DNCB-positivem Testausfall durch den "Booster-Effekt" der wiederholten Antigenapplikationen verursacht sein dürfte,schließt gleichzeitig die Annahme ein,daß bei den betreffenden Patienten zum Zeitpunkt des ersten Tests die Vorgänge während der Induktionsphase der Sensibilisierung nicht völlig ausgefallen waren, sondern nur nicht im normalen Ausmaß stattgefunden haben.Als Folge davon hat man sich eine zunächst nur "unterschwellige" Veränderung der Reaktionslage vorzustellen,die jedoch dann durch nachfolgende Antigenkontakte stufenweise fortgeführt werden kann,bis schließlich doch noch ein normales Niveau im Sensibilisierungszustand erreicht ist und entsprechende Überempfindlichkeitsreaktionen auslösbar werden.

Diese hier bei Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie beobachtete Situation trifft möglicherweise auch auf die Verhältnisse bei anderen malignen Neoplasien zu;die Möglichkeit,daß die Testresultate von Krebspatienten sich im Verlaufe mehrmaliger Kontrollen des "Immunstatus" allein durch "Booster-Effekte" allmählich an den Normalbefund angleichen könnten,zwingt prinzipiell zur Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse solcher longitudinaler Untersuchungen: Eine beobachtete "Besserung" der Testergebnisse darf daher nicht ohne weiteres mit der tatsächlichen Wiedererlangung entsprechender voller immunologischer Leistungsfähigkeit gleichgesetzt werden.

Damit ist die Beantwortung der speziellen Fragestellungen abgeschlossen.Wie weit sich die hier gefundenen Antworten in den Rahmen entsprechender übergeordneter Vorstellungen einfügen, soll im folgenden noch abschließend erörtert werden:

Als ein wesentliches Resultat der vorliegenden Sudie läßt sich festhalten,daß die Untersuchung auf Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp bei einer ganzen Reihe von Patienten mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie eine Beeinträchtigung von T-Lymphozyten-Funktionen erkennen ließ.Die spezielle Konstellation der Befunde läßt darauf schließen,daß diese Beeinträchtigung auf eine Minderung im Ausmaß der "Primärantwort" zurückzuführen ist.Nach heutigem Wissen kommt den T-Lymphozyten die wesentliche Rolle bei der in vielfältigen klinischen Beobachtungen und Experimenten gefundenen Abwehr von Krebszellen zu.Entscheidende Voraussetzung einer erfolgreichen Abwehr der durch "tumorspezifische Antigene" körperfremd gewordenen malignen Zellen scheint es zu sein,daß die Immunantwort rasch und von Anfang an in genügender Intensität vor sich geht (siehe S.39).Aufgrund der genannten Befunde liegt die Vermutung nahe,daß diese Voraussetzung in den Patientenkollektiven mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie nicht mehr erfüllt war.
Das Faktum,daß ein Defekt in der Primärantwort der T-Lymphozyten bei den hier speziell untersuchten Neoplasien gefunden wurde,paßt ausgezeichnet in das Gedankengebäude der "immunologischen Überwachung",diese Tatsache kann daher auch als ein weiterer Hinweis für die Richtigkeit der Hypothese vom Versagen einer körpereigenen Immunabwehr beim Auftreten von Krebs aufgefaßt werden.

Ein eindeutiger Beweis ist damit jedoch nicht erbracht: Es ist zu berücksichtigen,daß die Untersuchung bei Personen vorgenommen wurde,bei denen gleichzeitig mit der Erhebung des betreffenden Immundefektes eine maligne Erkrankung schon vorlag. Neben der bisher in den Vordergrund gestellten Möglichkeit,daß der beobachtete Immundefekt der Entstehung der malignen Neoplasie vorausging,ist jedoch auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen,daß sich die Abweichungen in der immunologischen Reaktivität aufgrund von immundepressiven Einflüssen des Tumors selbst erst im Verlaufe der Krebserkrankung entwickelt haben.[27o] Erwägungen hinsichtlich dieser zweiten Möglichkeit ergeben sich aus mehreren verschiedenen Befunden:

So wurde zum Beispiel häufiger nach chirurgischer Entfernung von malignen Tumoren eine Wiedererlangung der immunologischen Reaktionsfähigkeit berichtet.[271] Einer solchen Reversibilität der immunologischen Defektsituation bei Verminderung der Tumorzellmasse entsprechen die entgegengesetzten Befunde bei Progression von Tumoren: Abnahme der immunologischen Reaktionsfähigkeit mit fortschreitender Erkrankung ist ebenfalls in verschiedenen Untersuchungen festgestellt worden (siehe S.72). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei dem Patientenkollektiv mit Multiplem Myelom zumindest eine Tendenz in dieser Richtung beobachtet werden.
Und schließlich ist das ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelte Ergebnis,daß Multiples Myelom und Chronische lymphatische Leukämie offenbar mit verschieden ausgeprägten T-Zell-Defekten einhergehen,kaum anders zu erklären,als daß hier von seiten der spezifischen Neoplasmen selbst Faktoren an seinem Zustandekommen beteiligt sein müssen.

Welcher Art könnten nun aber die in Betracht gezogenen immundepressiven Einflüsse der malignen Zellen sein?
Es ist zum Beispiel denkbar,daß von den Tumorzellmassen bestimmte Stoffwechselprodukte oder andere Substanzen produziert werden,die hemmend auf die Immunantwort einwirken[272];je mehr maligne Zellen vorhanden sind,desto größere Mengen dieser Stoffe würden freigesetzt - dies wäre die Erklärung für die genannten Beobachtungen bei Progression beziehungsweise chirurgischer Therapie der Erkrankung.Unterschiede in Art und Menge der immundepressiven Substanzen bei verschiedenen Ausgangszellen der Entartung könnten die beobachteten Differenzen zwischen Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie erklären. Bei den hier untersuchten speziellen Neoplasien bietet sich auch der Gedanke an eine andere Möglichkeit an: Die unkoordiniert sich teilenden und ausbreitenden malignen B-Zellen könnten die normalen T-Zellen von Anfang an in größerem Ausmaß an ihren Produktions- und Wirkungsstätten verdrängt haben - wiederum gewisse Differenzen zwischen Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie im Grad dieser Verdrängung in die Annahme mit eingeschlossen.In gewissem Widerspruch dazu

steht aber das Ergebnis einer als relativ hoch einzuschätzenden "Sekundärantwort" auf die Applikation der Infektionsallergene. Im übrigen trifft diese Erklärungsmöglichkeit bezüglich anderer Neoplasien ohnehin nicht zu.

Die genannten Befunde - Reversibilität von immunologischen Defekten bei Entfernung des Tumors,Beziehung des immunologischen Defektes zu Ausdehnung und Art der neoplastischen Erkrankung - sind also Aspekte,die Veranlassung geben,die Problematik nicht außer acht zu lassen,daß die in der vorliegenden Studie und in ähnlichen Arbeiten gefundene Beeinträchtigung der immunologischen Reaktivität bei Krebspatienten eventuell ausschließlich in "unspezifischer" Weise durch die maligne Entartung selbst verursacht worden sein könnte. Diese Vorstellung ist jedoch auch nicht bewiesen: Die genannten Befunde könnten durchaus auch Ausdruck der Tatsache sein,daß eine während der Frühphase der malignen Entartung schon nicht im erforderlichen Ausmaß abgelaufene Immunantwort sich im Verlaufe der Abwehr der nicht mehr aufzuhaltenden Ausbreitung von neoplastischen Zellen zunehmend "erschöpft".Die unterschiedlichen Befunde bei Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie könnten darauf zurückzuführen sein,daß es bei Chronischer lymphatischer Leukämie schon in den ersten klinisch faßbaren Stadien zur generalisierten Verbreitung der malignen B-Lymphozyten (Lymphozytose) gekommen ist.

Aber selbst wenn die weithin diskutierte Hypothese vom Versagen einer generell gegenüber dem Ereignis maligner Entartung vorgesehenen und normalerweise erfolgreichen "immunologischen Überwachung" ein Fehlschluß sein sollte,bleibt dennoch die Tatsache bestehen,daß Tumortransplantationsexperimente und entsprechende in-vitro-Untersuchungen gezeigt haben,daß das Immunsystem Krebszellen bekämpfen kann.
Sei es nun auch der Fall,daß diese Erscheinung einen mehr zufälligen "Nebeneffekt" bei der festgelegten Arbeitsweise des Immunsystems darstellt,der unter den im Organismus gegebenen Bedingungen normalerweise nicht ausreicht,um die malignen Zellen erfolgreich zu beseitigen,so läge hier dennoch ein hoff-

nungsvoller Ansatz zu einer gezielten Therapie: Wie es durch die Manipulation der Impfung möglich wurde,die Abwehrkräfte des Organismus gegenüber Infektionen zu stärken,kann man eines Tages vielleicht durch spezielle Maßnahmen das Immunsystem auch dazu bringen,die maligne entarteten Zellen des Körpers effektiv zu bekämpfen.

Die in der vorliegenden Studie gefundenen T-Zell-Defekte bei Multiplem Myelom und bei Chronischer lymphatischer Leukämie lassen jedenfalls weitere Studien als gerechtfertigt erscheinen,in denen mit Hilfe spezifischer und unspezifischer Immunstimulation (siehe S.40) eine therapeutische Beeinflussung der genannten Neoplasien versucht wird.

Selbstkritisches zur vorliegenden Arbeit

Die Fähigkeit von Patienten mit malignen Neoplasien zur Ausbildung der T-Lymphozyten-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen des Spättyps ist bisher schon in einer Reihe von Studien untersucht worden.Besonders in den letzten Jahren hat das Interesse an solchen Untersuchungen stark zugenommen,was sich in einer umfangreichen Literatur dokumentiert. Über Beeinträchtigungen der betreffenden immunologischen Funktionen bei Krebspatienten wird von zahlreichen der Autoren berichtet.Obwohl eine Reihe von Einzelergebnissen schon vorliegt,sind jedoch verallgemeinernde Aussagen bisher nur in beschränktem Ausmaß möglich geworden: Ein strikter Vergleich der Ergebnisse aus den Einzelarbeiten ist meist nicht durchführbar,da die untersuchten Patientenkollektive oft heterogen zusammengesetzt sind und die Methodik der Untersuchungen oft beträchtlich variiert.Die Häufigkeit widersprüchlicher Befunde hat ganz sicherlich zum Teil hierin ihre Ursachen.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher angestrebt,möglichst viele der Faktoren zu eliminieren,die den Aussagewert der Untersuchungsbefunde hätten einschränken können:

- Die Überprüfung der immunologischen Reaktivität wurde nicht auf eines oder wenige spezielle Allergene begrenzt,stattdessen wurden ein größeres Spektrum von verschiedenen Bakterien-,Hautpilz- und Virus-Antigenen sowie das Kontaktallergen DNCB zur Beurteilung der betreffenden immunologischen Funktionen herangezogen.
- Mit der Verwendung von DNCB wurde neben der Erweiterung des Antigenspektrums zusätzlich ein T-Lymphozyten-Test mit gesichertem Sensibilisierungskontakt und gleichzeitiger Überprüfung auch der Induktionsphase des Überempfindlichkeitszustands erreicht.
- Um unspezifische,toxisch-irritative Reaktionen weitgehend ausschließen zu können und damit "falsch-positive" Wertungen zu vermeiden,wurde der DNCB-Test nach dem 1974 von BLEUMINK und Mitarbeitern vorgeschlagenen Verfahren durch-

geführt.

- Eine fundierte Stadieneinteilung innerhalb der studierten Patientenkollektive mit Multiplem Myelom und Chronischer lymphatischer Leukämie nach den ebenfalls in jüngerer Zeit (1975) erschienenen Arbeiten von SALMON und DURIE sowie RAI und Mitarbeitern trug zu einer differenzierteren Beurteilung der Testergebnisse bei.
- Dieselben Patienten wurden nach einem Intervall ein zweites Mal in gleicher Weise getestet, um Informationen über etwaige Veränderungen in der Reaktivität im Zusammenhang mit dem zugehörigen klinischen Verlauf der Erkrankung zu gewinnen.

Trotz dieser Bemühungen können die Bedingungen der vorliegenden Studie nicht in jeder Hinsicht als ideal angesehen werden: So mußte sich die Untersuchung der speziellen Neoplasien im gegebenen Rahmen der Arbeit auf relativ kleine Patientenkollektive beschränken; bei einigen Fragestellungen konnten daher beobachtete Abweichungen im Testausfall nicht sicher beurteilt werden. Diese Problematik ist einer der wesentlichen Gesichtspunkte, die es wünschenswert erscheinen lassen, derartige Untersuchungen in Zukunft auf der Basis kooperativer Studien mehrerer Klinikzentren vorzunehmen: Besonders hinsichtlich geringgradiger Abweichungen im Reaktionsverhalten würde die Einbeziehung größerer Patientenzahlen eine weitergehende Beurteilung erlauben. Umgekehrt dürfte es dann auch in größerem Ausmaß möglich werden, zwecks Abklärung spezieller einzelner Fragestellungen homogene, aber noch ausreichend große "Subgruppen" von Patienten zu bilden. Zum Zwecke eines strikten Vergleichs sollte im Rahmen solcher "klinikübergreifenden" Studien dann auch mit exakt identischer Methodik die Erhebung der entsprechenden Normalbefunde an ausreichend großen Kollektiven von Normalpersonen möglich sein.

Anmerkungen

1)-vergleiche Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: Praktische Tumortherapie Stuttgart 1976 Seite III

2)-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.174

3)-vgl. Eder,M: Pathologie des Wachstums und der Differenzierung in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,herausgegeben von Eder,M. und Gedigk, P. Berlin,Heidelberg,New York 1974 S.227

-vgl. Nalick,Richard H. et al.: Immunologic response in gynecologic malignancy as demonstrated by the delayed hypersensitivity reaction:Clinical correlations in: American journal of obstetrics and gynecology St.Louis 1974 Vol.118 S.393

4)-vgl. Leonhardt,Helmut: Histologie,Zytologie und Mikroanatomie des Menschen Stuttgart 1974 S.132

5)-vgl. Keller,Robert: Immunologie und Immunpathologie Stuttgart 1977 S.43,44

6)-vgl. Fritsch,H.;Fölsch,E.;Drings,P.;Wohlenberg,H.: Hämatologische Erkrankungen in: Innere Medizin,Band II,herausgegeben von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976 S.149 u. S.177

-vgl. Braun,H.J.: Gammopathien in: Praxis der Immunologie, herausgegeben von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.216

7)-vgl. Braun,H.J.: 1976 S.217

8)-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.211

-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.149

9)-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.149 und S.177

-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.211 u. S.215

-vgl. Lennert,K.: Blut und blutbildende Organe in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,hrsg. von Eder,M. und Gedigk,P. Berlin,Heidelberg, New York 1974 S.376

10)-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.182

11)-vgl. zu dem gesamten Abschnitt Eder,M.: 1974 S.254 bis S.256
12)-Eder,M.: 1974 S.261
13)-vgl. Baeumler,Ernst: Das maßlose Molekül Düsseldorf,Wien 1967 S.55
14)-vgl. Eder,M.: 1974 S.259
15)-vgl. Süss,R.;Kinzel,V.;Scribner,J.D.: Krebs.Experimente und Denkmodelle Berlin,Heidelberg,New York 197o S.166
16)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.28,S.164 und S.166
-vgl. Eder,M.: 1974 S.256
17)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.164
-vgl. Eder,M.: 1974 S.259,26o
-vgl. Baeumler,Ernst: 1967 S.55
18)-vgl. Karlson,Peter: Kurzes Lehrbuch der Biochemie Stuttgart 1972 S.114
19)-vgl. Leonhardt,Helmut: 1974 S.55
-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.123
2o)-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.115
-vgl. Lenz,Widukind: Medizinische Genetik Stuttgart 1976 S.219
21)-vgl. Leonhardt,Helmut: 1974 S.55
-vgl. Lenz,Widukind: 1976 S.232 ff.
22)-vgl. Eder,M.: Allgemeine Ätiologie in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,hrsg. von Eder,M. und Gedigk,P. Berlin,Heidelberg,New York 1974 S.265
23)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.164
24)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.164
-vgl. Eder,M.: 1974 S.259,26o
25)-vgl. Lenz,Widukind: 1976 S.141 ff.
26)-vgl. Lenz,Widukind: 1976 S.144
-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.125
27)-vgl. Leonhardt,Helmut: 1974 S.57
-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.XIX
28)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.XIX
29)-Süss,R. et al.: 197o S.166
3o)-Eder,M.: 1974 S.261

31)-Keller,Robert: 1977 S.184

32)-vgl. Baeumler,Ernst: 1967 S.243

-vgl. Brun,F. und Brunner,K.W.: Die kutan-allergische Spätreaktion auf 2,4-Dinitrochlorbenzol bei Krebspatienten unter zytostatischer Chemotherapie in:Schweizerische medizinische Wochenschrift Basel 1971 1o1,Nr.34 S.1241

33)-vgl. Resch,K.: Zelluläre Immunreaktionen in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.7o

-vgl. Götz,H.: Tumorimmunologie in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.521

34)-vgl. Fischer,R.: Allgemeine Immunologie und Immunpathologie in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,hrsg. von Eder,M. und Gedigk,P. Berlin, Heidelberg,New York 1974 S.199

-vgl. Eder,M.: 1974 S.259

-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.395

-vgl. Humphrey,John H. und White,Robert G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie Stuttgart 1972 S.193

35)-vgl. Götz,H.: 1976 S.521

-vgl. Macher,E;Sommer,G.: Haut in: Praxis der Immunologie hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.468

-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.393

-vgl. Immunologie - ein Nachschlagewerk,hrsg. von Bundschuh, Gerhard und Schneeweiss,Burkhard Stuttgart,New York 1976 S.428

-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.395

-vgl. Holmes,E.Carmack;Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: Immunotherapy of malignancy in humans.Current status in: JAMA - The journal of the american medical association Chicago 1975 Vol.232,No.1o S.1o52

-vgl. Palencia,C. et al.: Untersuchungen über den Immunstatus von operierten und von bestrahlten Patientinnen mit Kollum- und Mammakarzinom in: Wiener klinische Wochenschrift Wien 1975 Jg.87,Heft 2o S.684

36)-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684

37)-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684

-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.393
-vgl. Götz,H.: 1976 S.521

38)-vgl. Bundschuh,Gerhard u. Schneeweiss,Burkhard (Hrsg.):1976 S.345
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.393
-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684

39)-vgl. Eder,M.: 1974 S.231
-vgl. Baeumler,Ernst: 1967 S.41

4o)-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684
-vgl. Holmes,E.Carmack et al.: 1975 S.1o52

41)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.185
-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684
-vgl. Götz,H.: 1976 S.522
-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.395
-vgl. Holmes,E.Carmack et al.: 1975 S.1o52
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.199
-vgl. Bundschuh,Gerhard u. Schneeweiss,Burkhard (Hrsg.):1976 S.431

42)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.199
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.431
-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.395
-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.185
-vgl. Hoppe,I.: Grundprinzipien der Therapie in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.529

43)-vgl. Drings,P.;Fritsch,H.: Chemo- und Immunotherapie maligner Tumoren in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976 S.198

44)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.119
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.199

45)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.112

46)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.112
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.427

47)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.428

48)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.116

49)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.16

5o)-Keller,Robert: 1977 S.9o
-vgl. Kownatzki,E.: Antigene und Antigenität in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.7
51)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.96
-vgl. Krech,U.: Immuntoleranz in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.86,87
52)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.427
53)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.425
54)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.199
-vgl. Eder,M.: 1974 S.259
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.427
-vgl. Götz,H.: 1976 S.523
55)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.1o7
56)-Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.18
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.367
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.198
57)-vgl. Götz,H.: 1976 S.525
-vgl. Drings,P.;Fritsch,H.: 1976 S.2oo
-vgl. Manke,H.-G.: Immunologische und allergische Krankheiten in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler, Gotthard Stuttgart 1976 S.479,48o
58)-Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.431
59)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.425
6o)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.119
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.186
61)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.68 bis S.7o, S.85,86
-vgl. Eder,M.: 1974 S.222
62)-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.311
63)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.74
64)-vgl. Eder,M.: 1974 S.23o
-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.244
-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.38o
-vgl. Baeumler,Ernst: 1967 S.13,14
65)-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.379
66)-vgl. Götz,H.: 1976 S.5o4

67)-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.114,115
68)-vgl. Karlson,Peter: 1972 S.124 und S.378
-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.2o3
-vgl. Lenz,Widukind: 1976 S.146
69)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.2o2
7o)-vgl. Langman,Jan: Medizinische Embryologie Stuttgart 1976 S.135
-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.2o2
-vgl. Gurdon,J.B.: Transplanted nuclei and cell differenciation in: Scientific American New York 1968 219,No.6 S.24 bis S.35
71)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.2o3
72)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.215
73)-vgl. Kommerell,B. et al.: Leberkrankheiten in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976 S.247
74)-vgl. Eder,M.: 1974 S.234
75)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.222
-vgl. McKinnell,Robert G. et al.: Transplantation of pluripotential nuclei from triploid frog tumors in: Science Washington 1969 Vol.165 S.394,395
-vgl. McKinnell,Robert G.: Nuclear Transplantation reprinted from Seventh National Cancer Conference Proceedings 1973 by the American Cancer Society,Inc. S.7o
-McKinnell,Robert G.: persönliche Mitteilung (Brief vom 28.o4.1977) Minneapolis,USA
-Gurdon,J.B.: persönliche Mitteilung (Brief vom 16.o5.1977) Cambridge,GB
76)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.187
-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.112
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.2oo
77)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.428
78)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.55o
79)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.113
8o)-vgl. Vorlaender,Karl-Otto: Praxis der Immunologie Stuttgart 1976 S.89
81)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.4o und S.1o1,1o2

82)-vgl. Süss,R. et al.: 197o S.2o6
83)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.2o
84)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.196
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.173
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.42o
85)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.427
86)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.427
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.2o
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.387
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.179 u. S.199
-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.394,395
-vgl. Brun,F. u. Brunner,K.W.: 1971 S.1241
-vgl. Bolton,P.M. et al.: Cellular immunity in cancer: Comparison of delayed hypersensitivity skin tests in three common cancers in: British medical journal London 1975 3 S.18
87)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.31,32
88)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.26
89)-vgl. Leonhardt,Helmut: 1974 S.147
9o)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.34
91)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.9o
92)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.36
93)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.37
94)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.22
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.77
95)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.89 bis S.91
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.369
-vgl. Kownatzki,E.: 1976 S.7
96)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.84
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.77
97)-Keller,Robert: 1977 S.9o,91
98)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.2o
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.176
99)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.2o
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.179
1oo)-vgl. Götz,H.: 1976 S.5o8
1o1)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.38

-vgl. Resch,K.: 1976 S.65

1o2)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.4o

1o3)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.495

-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.396

1o4)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.1o2

1o5)-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.455

1o6)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.4o bis S.42

-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.257 und S.261

1o7)-vgl. Resch,K.: 1976 S.63 u. S.67

1o8)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.4o

-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.162

-vgl. Kownatzki,E.: 1976 S.6

-vgl. Knapp,W.: Charakterisierung der Lymphozyten-Subpopulationen des Menschen in: Deutsche medizinische Wochenschrift Stuttgart 1977 1o2.Jg. Nr.21 S.8o6

1o9)-vgl. Resch,K.: 1976 S.7o

11o)-vgl. Knapp,W.: 1977 S.8o5

-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.483 und S.486

111)-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: Clinical immunologic responsiveness in malignant disease in: Cancer Philadelphia 197o Vol.26 S.266

-vgl. Young,Robert C.: Immune alterations in Hodgkin's disease in: Archives of internal medicine Chicago 1973 Vol.131 S.446

-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery in: Cancer Philadelphia 197o Vol.25 S.362

-vgl. Nelson,Harald S.: Delayed hypersensitivity in cancer patients: Cutaneous and in vitro lymphocyte response to specific antigens in: Journal of the national cancer institute Washington 1969 Vol.42,No.5 S.765

-vgl. Dameshek,William: Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes in: Blood - The journal of hematology New York 1967 Vol.29,No.4 S.574

-vgl. Hartl,W.;Hayduk,K.: Ausfälle des Immunsystems bei ma-

lignen Erkrankungen des lympho-retikulären Systems und multiplem Myelom in: Archiv für klinische Medizin München 1967 214 S.61

112)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.354
-vgl. Knapp,W.: 1977 S.8o3
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.481 und S.5o9

113)-vgl. Knapp,W.: 1977 S.8o5
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.451
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.38

114)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.261 ff.
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.183
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.149

115)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.28o

116)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.183
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.316

117)-vgl. Knapp,W.: 1977 S.8o5

118)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.269

119)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.269
-vgl. Knapp,W.: 1977 S.8o5,8o6
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.179

12o)-Keller,Robert: 1977 S.148,149
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.51o
-vgl. Knapp,W.: 1977 S.8o6
-vgl. Tönnesmann,E. et al.: Zur Anwendung des DNCB-Testes: Theorie und Praxis in: Immunität und Infektion Baden-Baden 1977 6 S.227
-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.46o
-vgl. Resch,K.: Zytologische Methoden in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.123

121)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.227
-vgl. Gross,W.L.;Schlaak,M.: Zelluläre Immunreaktivität im Hauttest in: Deutsche medizinische Wochenschrift Stuttgart 1977 1o2.Jg. Nr.5o S.1852

122)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.68 und S.121
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.511

123)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.123
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.527
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.187
124)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.527
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.187
125)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.51
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.188
-vgl. De Weck,A.: Immunologische Grundlagen und funktionelle Pathologie der allergischen Hautreaktionen in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974 S.71
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.512
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.127
126)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.135
-vgl. Gronemeyer,W.: Intrakutaner Allergentest (Intrakutanprobe) in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974 S.16
127)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.68
128)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.127
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.527
129)-vgl. Gronemeyer,W.: 1974 S.23
-vgl. Ruppert,V.: Pricktest - Besonderheiten der Allergiediagnostik in der ärztlichen Praxis in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974 S.24
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.529
130)-vgl. Gronemeyer,W.: 1974 S.16 bis S.18
-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.448
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.529
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.220
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.125,126
131)-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.446
132)-vgl. Gronemeyer,W.: 1974 S.11
-vgl. Erdmann,G.: Besonderheiten der allergologischen Diagnostik im Kindesalter in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974 S.142

133)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.341,342
134)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.191
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.516
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.331
-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.459
135)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.228
-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.456
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.332 und S.339,34o
136)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.341
-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.228
137)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.378
138)-vgl. Werner,M.: Diagnostische Bedeutung und klinische Interpretation der Hautproben in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1976 S.63
139)-vgl. De Weck,A.: 1974 S.77
-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.455
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.515
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.379
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.334
14o)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.157
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.346
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.425
141)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.19o
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.144
142)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.332
143)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.33o
-vgl. Michel,H.: Voraussetzungen,Indikationen und Kontraindikationen für Allergenhauttestungen in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1976 S.84
144)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.118
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.19o
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.22o und S.378
145)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.157,158

146)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.425
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.445
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.158
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.191
-vgl. Seelemann,K.: Prophylaxe,Schutzimpfungen in: Kinderheilkunde,hrsg. von Von Harnack,G.-A. Berlin, Heidelberg,New York 1974 S.157
-vgl. Beipackzettel zum BCG-Trockenimpfstoff Connaught für die Multipunktionsmethode der Firma Connaught Laboratories Ltd.,Willowdale/Ontario,Canada

147)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.191
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.33o

148)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.351 und S.354

149)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.378
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.148
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.352

15o)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.33o
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.378
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.148
-vgl. Sokal,Joseph E.: Measurement of delayed skin-test responses in: The New England journal of medicine Boston 1975 September 4 S.5o1

151)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.148
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.351ff.

152)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.159
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.348

153)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.359
-vgl. De Weck,A.: 1974 S.78

154)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.5o9
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.358
-vgl. Sokal,Joseph E.: 1975 S.5o1
-vgl. Gross,W.L.;Schlaak,M.: 1977 S.1852

155)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.5o9
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.358
-vgl. Sokal,Joseph E.: 1975 S.5o1
-vgl. Gross,W.L.;Schlaak,M.: 1977 S.1852

156)-vgl. De Weck,A.: 1974 S.79
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.333
157)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.353
158)-vgl. Hartl,W.;Hayduk,K.: 1967 S.57
159)-vgl. Beipackzettel BCG-Trockenimpfstoff Connaught
16o)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.5o9
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.45o
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.191,192
161)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.45o
-vgl. Remy,W. et al.: Die Sensibilisierungsrate mit Haptenen bei Tumorträgern in: Die medizinische Welt Stuttgart 1974 25/Heft 43 S.1749
-vgl. Brun,F.;Brunner,K.W.: 1971 S.1236
-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.228,229
162)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.45o
-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.236
-vgl. Bleumink,Eric et al.: A standard method for DNCB sensitization testing in patients with neoplasms in: Cancer Philadelphia 1974 Vol.33 No.4 S.911
-vgl. Catalona,William J.;Chretien,Paul B.: Abnormalities of quantitative dinitrochlorobenzene sensitization in cancer patients: Correlation with tumor stage and histology in: Cancer Philadelphia 1973 Vol.31 No.2 S.354
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.5o9
-vgl. Brun,F.;Brunner,K.W.: 1971 S.1237
163)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.45o
-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.911,912
-vgl. Catalona,William J. et al.: A method for dinitrochlorobenzene contact sensitization.A clinicopathological study in: The New England journal of medicine Boston 1972 Vol.286 No.8 S.399,4oo
164)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.228
-vgl. Catalona,William J. et al.: 1972 S.399
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.339,34o
165)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.234
-vgl. Catalona,William J. et al.: 1972 S.399
166)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.34o

-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.516

167)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.516

-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.45o

-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.913

-vgl. Resch,K.: 1976 S.61

-vgl. Miller,A. Edgar;Levis,William R.: Lymphocyte transformation during dinitrochlorobenzene contact sensitization in: The journal of clinical investigation Boston 1973 Vol.52 S.1929

168)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.228 und S.235

-vgl. Catalona,William J. et al.: 1972 S.399

169)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.121

-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.912

-vgl. Catalona,William J. et al.: 1972 S.4oo

-vgl. Keller,Robert: 1977 S.144

-vgl. Resch,K.: 1976 S.61

-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.46o

17o)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.914,915

-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.236

171)-vgl. Brun,F.;Brunner,K.W.: 1971 S.1236

-vgl. Bundschuh,G.u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.45o

-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.234

-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.912

172)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.):1976 S.15

-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.282

-vgl. Fischer,R.: 1974 S.187

-vgl. Keller,Robert: 1977 S.117

-vgl. Nasemann,Th.;Sauerbrey,W.: Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen Berlin, Heidelberg,New York 1974 S.154

173)-Nasemann,Th.;Sauerbrey,W.: 1974 S.153

174)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.358

-vgl. Lamb,Donald et al.: A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma,leukemia,Hodgkin's disease and other lymphomas in: Journal of immunology Baltimore 1962 Vol.89 S.556

175)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.293 u. 342

176)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.16
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.282
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.24
-vgl. Fischer,K.: Erkrankungen infolge pathologischer Immunreaktionen - Allergie in: Kinderheilkunde,hrsg. von Von Harnack,G.-A. Berlin,Heidelberg,New York 1974 S.225
177)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.282
178)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.24
-vgl. Fischer,R.: 1974 S.187
179)-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.379
-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.33o
18o)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.187
181)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.293 und S.342
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.3o
-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.527
182)-Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.282
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.448
183)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.113
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.68
184)-vgl. Hahn,H.;Opferkuch,W.: Mechanismen der immunologischen Infektabwehr in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976 S.81
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.155 und S.157
185)-Keller,Robert: 1977 S.157
186)-Keller,Robert: 1977 S.158,159
187)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.347
-vgl. Hahn,H.;Opferkuch,W.: 1976 S.8o
188)-Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.349
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.155
189)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.4o
-vgl. Hahn,H.;Opferkuch,W.: 1976 S.78 bis S.8o
19o)-Hahn,H.;Opferkuch,W.: 1976 S.81
191)-Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.37o
192)-Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.36o
193)-Fischer,R.: 1974 S.196

194)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.119
195)-Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.
196)-vgl. Fischer,R.: 1974 S.198
197)-vgl. Herberman,Ronald B.: Delayed hypersensitivity skin reactions to antigens on human tumors in: Cancer Philadelphia 1974 Vol.34 No.4 S.1469
198)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.515
-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.455 und S.466
-vgl. Keller,Robert: 1977 S.119
-vgl. De Weck,A.: 1974 S.77,78
-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.378
199)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.914
-vgl. Catalona,William J. et al.: 1972 S.399
-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.228
2oo)-vgl. Manke,H.-G.: 1976 S.515
-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al: 197o S.264
2o1)-vgl. Spengler,Heidi et al.: Longitudinale Studien über die zelluläre Immunität bei Krebspatienten in: Schweizerische medizinische Wochenschrift Basel 1972 1o2,Nr.33 S.1167
-vgl. Twomey,Jeremiah J.;Douglass,Charles C.: An in vitro study of lymphocyte and macrophage function with lymphoproliferative neoplasms in: Cancer Philadelphia 1974 Vol.33 No.4 S.1o35
-vgl. Nelson,Harold S.: 1969 S.766
2o2)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.913
2o3)-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: 197o S.263
2o4)-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.362
2o5)-vgl. Bolton,P.M. et al.: Immune competence in breast cancer - relationship of pretreatment immunologic tests to diagnosis and tumor stage in: Cancer immunology and immunotherapy Heidelberg 1976 1 S.251
2o6)-vgl. Catalona,William J.;Chretien,Paul B.: 1973 S.354
2o7)-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1975 S.18
2o8)-vgl. Young,Robert C. et al.: 1973 S.447
2o9)-vgl. Remy,W. et al.: 1974 S.175o
21o)-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1976 S.251

-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: Correlation with clinical course in: Cancer Philadelphia 1975 Vol.35 No.3 S.66o

-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.362

-vgl. Young,Robert C. et al.: 1973 S.448

-vgl. Remy,W. et al.: 1974 S.175o

211)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.913

-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1975 S.19

-vgl. Brun,F.;Brunner,K.W.: 1971 S.1238

212)-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.66o

-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.362

-vgl. Young,Robert C. et al.: 1973 S.451

-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1976 S.257

213)-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.66o

-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.684

-vgl. Spengler,Heidi et al.: 1972 S.1167

-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: 197o S.263

214)-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.662,663

215)-vgl. Spengler,Heidi et al.: 1972 S.1169

216)-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.664

217)-vgl. Young,Robert C. et al.: 1973 S.448

218)-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1975 S.19

-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: 197o S.263

-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.365

-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.688

-vgl. Block,Jerome B. et al.: Delayed hypersensitivity in chronic lymphocytic leukemia in: Journal of the national cancer institute Washington 1969 Vol.42 No.6 S.973

219)-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.366

-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1975 S.19

22o)-vgl. Remy,W. et al.: 1974 S.175o

-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.398

221)-vgl. Cone,Lawrence;Uhr,Jonathan W.: Immunological deficiency disorders associated with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma in: Journal of clinical investiga-

tion Boston 1964 Vol.43 No.12 S.2241ff.

222)-vgl. Block,Jerome B. et al.: 1969 S.973ff.

223)-vgl. Hartl,W.;Hayduk,K.: 1967 S.62

224)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.114,115

-vgl. Bundschuh,G. u. Schneeweiss,B. (Hrsg.): 1976 S.32o

-vgl. Salmon,Sidney E.: B-cell neoplasia in man in: The lancet London 1974 November 23 S.123o ff.

-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.136 und S.177

-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.174,175

-vgl. Lennert,K.: 1974 S.353,375

-vgl. Braun,H.J.: 1976 S.217

-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.223

225)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.114,115

-vgl. Salmon,Sidney E.: 1974 S.1231,1232

226)-vgl. Keller,Robert: 1977 S.114,115

-vgl. Salmon,Sidney E.: 1974 S.1231,1232

-vgl. Knapp,W.: Defekte der Lymphozyten-Subpopulationen bei verschiedenen Erkrankungen in: Deutsche medizinische Wochenschrift Stuttgart 1977 1o2.Jg. Nr.22 S.839

227)-vgl. Lennert,K.: 1974 S.36o und S.375

-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.149

-vgl. Braun,H.J.: 1976 S.217

228)-vgl. Braun,H.J.: 1976 S.216

-vgl. Lennert,K.:1974 S.375

-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.177 bis S.181

-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.215

-vgl. Keller,Robert: 1977 S.116

229)-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.15o,151

-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.211

23o)-vgl. Lennert,K.: 1974 S.377

-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.217

-vgl. Fritsch,H. et al.: 1976 S.182

231)-vgl. Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: 1976 S.213

-vgl. Lennert,K.: 1974 S.36o

232)-vgl. Durie,Brian G.M.;Salmon,Sidney E.: A clinical staging system for multiple myeloma in: Cancer Philadelphia 1975 Vol.36 S.842 ff.

-vgl. Rai,Kanti R. et al.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia in: Blood - Journal of hematology New York 1975 Vol.46 No.2 S.219 ff.

233)-vgl. Illiger,H.-J.;Quabach,K.: Tabellarium zur Bestimmung des Krankheitsstadiums von malignen Systemerkrankungen Bonn mit Unterstützung des Bundesministeriums für Jugend,Familie und Gesundheit (Az. 341.1-47o9-3/31) 3.

234)-vgl. Illiger,H.-J.;Quabach,K.: Tabellarium zur Bestimmung des Krankheitsstadiums von malignen Systemerkrankungen 2.2.

235)-vgl. Drings,P.;Fritsch,H.: 1976 S.196

236)-vgl. Beipackzettel Mumps skin test antigen,USP Eli Lilly and Company Indianapolis,USA

-vgl. Beipackzettel Tuberkulin Tine Test Lederle Arzneimittel,Cyanamid GmbH München Okt.76

-Bencard-Allergie-Dienst: persönliche Mitteilung

237)-vgl. Gronemeyer,W.: 1974 S.2o

-vgl. Ruppert,V.: 1974 S.34

238)-vgl. Merkblätter für den allergologisch tätigen Arzt Nr.2 Anamnese-Test- und Hyposensibilisierungs-Hinweise,Zur Verwendung von Bencard-Allergenextrakten und -suspensionen Bencard-Allergie-Dienst Fa.Wülfing,Neuss S.8

239)-vgl. Gronemeyer,W.: 1974 S.14

24o)-vgl. Miller,A.Edgar;Levis,William R.: 1973 S.1929

241)-vgl. Beiersdorf AG Hamburg: Beschreibung zu Leukotest,gebrauchsfertige Testpflaster für die epikutane Läppchenprobe

242)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.911 ff.

243)-vgl. Catalona,William J. et al.: 1972 S.399 ff.

244)-vgl. Braun,W.: Epikutantest in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974 S.39

-vgl. Macher,E.;Sommer,G.: 1976 S.46o

-vgl. Nasemann,Th.;Sauerbrey,W.: 1974 S.165

245)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.912

246)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.233

247)-vgl. Braun,W.: 1974 S.5o

-vgl. Beipackzettel Tuberkulin Tine Test Okt.76

248)-vgl. Ruppert,V.;Werner,M.: Allergische Begleitreaktionen bei Hauttestungen und ihre Behandlung in Klinik und Praxis in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974 S.91

249)-vgl. Beipackzettel Mumps skin test antigen,USP

25o)-vgl. Palencia,C. et al.: 1975 S.685

251)-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: 197o S.263

-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.661,662

-vgl. Spengler,Heidi: 1972 S.1169

252)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.23o,S.231 und S.234

-vgl. Werner,M.: 1974 S.55

253)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.912

254)-vgl. Bleumink,Eric et al.: 1974 S.914

-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.234

-vgl. Catalona.William J. et al.: 1972 S.399

255)-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.661

-vgl. Cone,Lawrence;Uhr,Jonathan W.: 1964 S.2242

-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.398

-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: 197o S.263

-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.363

-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1976 S.252

-vgl. Twomey,Jeremiah J.;Douglass,Charles C.: 1974 S.1o35

-vgl. Lamb,Donald et al.: 1962 S.555

-vgl. Gross,W.L.;Schlaak,M.: 1977 S.1852

-vgl. Sokal,Joseph E.: 1975 S.5o2

256)-vgl. Sokal,Joseph E.: 1975 S.5o1

-vgl. Beipackzettel Mumps skin test antigen,USP

257)-vgl. Gross,W.L.;Schlaak,M.: 1977 S.1852

-vgl. Sokal,Joseph E.: 1975 S.5o2

-vgl. Nelson,Harold S.: 1969 S.768

258)-vgl. Humphrey,John H.;White,Robert G.: 1972 S.358

-vgl. Nalick,Richard H. et al.: 1974 S.4oo,4o1

-vgl. Lamb,Donald et al.: 1962 S.556

259)-vgl. Block,Jerome B. et al.: 1969 S.974

26o)-vgl. Cone,Lawrence;Uhr,Jonathan W.: 1964 S.2244

261)-vgl. Block,Jerome B. et al.: 1969 S.975

-vgl. Lamb,Donald et al.: 1962 S.555
-vgl. Young,Robert C. et al.: 1973 S.446 und 448 ff.
-vgl. Hartl,W.;Hayduk,K.: 1967 S.61
262)-vgl. Block,Jerome B. et al.: 1969 S.974 und S.978
263)-vgl. Cone,Lawrence;Uhr,Jonathan W.: 1964 S.2241
264)-vgl. Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: 197o S.366
265)-vgl. Hartl,W.;Hayduk,K.: 1967 S.6o
266)-vgl. Cone,Lawrence;Uhr,Jonathan W.: 1964 S.2247
267)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.237
268)-vgl. Hartl,W.;Hayduk,K.: 1967 S.64
269)-vgl. Tönnesmann,E. et al.: 1977 S.237
-vgl. Spengler,Heidi et al.: 1972 S.1169
27o)-vgl. MacKenzie,Malcolm R.;Paglieroni,Teresa: Multiple myeloma: An immunologic profile in: The journal of immunology Baltimore 1977 Vol.118 No.5 S.187o
-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1976 S.251
-vgl. Remy,W. et al.: 1974 S.1751
271)-vgl. Al-Sarraf,Muhyi et al.: 197o S.265
-vgl. Eilber,Frederick R. et al.: 1975 S.663
-vgl. Bolton,P.M. et al.: 1975 S.2o
272)-vgl. Remy,W. et al.: 1974 S.1751

Literaturverzeichnis

1) Al-Sarraf,Muhyi;Wong,Peter;Sardesai,Sudha;Vaitkevicius, Vainutis K.: Clinical immunologic responsiveness in malignant disease in: Cancer Philadelphia 197o Vol.26 No.2 S.262 bis S.268

2) Baeumler,Ernst: Das maßlose Molekül Düsseldorf,Wien 1967

3) Beiersdorf AG Hamburg: Beschreibung zu Leukotest,gebrauchsfertige Testpflaster für die epikutane Läppchenprobe

4) Bencard-Allergie-Dienst,Fa.Wülfing,Neuss: Merkblätter für den allergologisch tätigen Arzt,Nr.2:Anamnese-Test- und Hyposensibilisierungs-Hinweise.Zur Verwendung von Bencard-Allergenextrakten und -suspensionen

5) Bencard-Allergie-Dienst,Fa.Wülfing,Neuss: persönliche Mitteilung (Brief 1977)

6) Bleumink,Eric;Nater,Johan P.;Koops,H.Schraffordt;The,T.H.: A standard method for DNCB sensitization testing in patients with neoplasms in: Cancer Philadelphia 1974 Vol.33 No.4 S.911 bis S.915

7) Block,Jerome B.;Haynes,Harley A.;Thompson,W.Leigh;Neiman, Paul E.: Delayed hypersensitivity in chronic lymphocytic leukemia in: Journal of the national cancer institute Washington 1969 Vol.42 No.6 S.973 bis S.978

8) Bolton,P.M.;Mander,A.M.;Davidson,Joyce M.;James,Susan L.; Newcombe,R.G.;Hughes,L.E.: Cellular immunity in cancer: Comparison of delayed hypersensitivity skin tests in three common cancers in: British medical journal London 1975 3 S.18 bis S.2o

9) Bolton,P.M.;Teasdale,C.;Mander,A.M.;James,Susan L.;Davidson,Joyce M.;Whitehead,R.H.;Newcombe,R.G.;Hughes,L.E.: Immune competence in breast cancer - relationship of pretreatment immunologic tests to diagnosis and tumor stage in: Cancer immunology and immunotherapy Heidelberg 1976

1 S.251 bis S.258

1o) Braun,H.J.: Gammopathien in: Praxis der Immunologie, hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

11) Braun,W.: Epikutantest in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max und Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

12) Brun,F.;Brunner,K.W.: Die kutan-allergische Spätreaktion auf 2,4-Dinitrochlorbenzol bei Krebspatienten unter zytostatischer Chemotherapie in: Schweizerische medizinische Wochenschrift Basel 1971 1o1,Nr.34 S.1235 bis S.1243

13) Bundschuh,Gerhard;Schneeweiss,Burkhard (Herausgeber): Immunologie - ein Nachschlagewerk Stuttgart,New York 1976

14) Catalona,William J.;Chretien,Paul B.: Abnormalities of quantitative dinitrochlorobenzene sensitization in cancer patients:Correlation with tumor stage and histology in: Cancer Philadelphia 1973 Vol.31 No.2 S.353 bis S.356

15) Catalona,William J.;Taylor,Peyton L.;Rabson,Alan S.;Chretien,Paul B.: A method for dinitrochlorobenzene contact sensitization.A clinicopathological study in: The New England journal of medicine Boston 1972 Vol.286 No.8 S.399 bis S.4o2

16) Cone,Lawrence;Uhr,Jonathan W.: Immunological deficiency disorders associated with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma in: Journal of clinical investigation Boston 1964 Vol.43 No.12 S.2241 bis S.2248

17) Connaught Laboratories Ltd.,Willowdale/Ontario,Canada: Beipackzettel zum Trockenimpfstoff Connaught für die Multipunktionsmethode

18) Dameshek,William: Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes in: Blood - The journal of hematology New York 1967 Vol.29 No.4 S.566 bis S.584

19) De Weck,A.: Immunologische Grundlagen und funktionelle Pathologie der allergischen Hautreaktionen in: Prakti-

sche Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max und Ruppert, Viktor Stuttgart 1974

2o) Dold,Ulrich W.;Sack,Horst: Praktische Tumortherapie Stuttgart 1976

21) Drings,P.;Fritsch,H.: Chemo- und Immuntherapie maligner Tumoren in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976

22) Durie,Brian G.M.;Salmon,Sidney E.: A clinical staging system for multiple myeloma in: Cancer Philadelphia 1975 Vol.36 No.3 S.842 bis S.854

23) Eder,M.: Allgemeine Ätiologie in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,hrsg. von Eder,M. u. Gedigk,P. Berlin,Heidelberg,New York 1974

24) Eder,M.: Pathologie des Wachstums und der Differenzierung in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,hrsg. von Eder,M. u. Gedigk,P. Berlin, Heidelberg,New York 1974

25) Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery in: Cancer Philadelphia 197o Vol.25 No.2 S.362 bis S.367

26) Eilber,Frederick R.;Nizze,J.Anne;Morton,Donald L.: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients:Correlation with clinical course in: Cancer Philadelphia 1975 Vol.35 No.3 S.66o bis S.665

27) Eli Lilly and Company,Indianapolis,USA: Beipackzettel zu Mumps skin test antigen,USP

28) Erdmann,G.: Besonderheiten der allergologischen Diagnostik im Kindesalter in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

29) Fischer,K.: Erkrankungen infolge pathologischer Immunreaktionen - Allergie in: Kinderheilkunde,hrsg. von Von Harnack,Gustav-Adolf Berlin,Heidelberg,New York 1974

3o) Fischer,R.: Allgemeine Immunologie und Immunpathologie in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,hrsg. von Eder,M. u. Gedigk,P. Berlin, Heidelberg,New York 1974

31) Fritsch,H.;Fölsch,E.;Drings,P.;Wohlenberg,H.: Hämatologische Erkrankungen in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976

32) Götz,H.: Tumorimmunologie in: Praxis der Immunologie, hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

33) Gronemeyer,W.: Intrakutaner Allergentest (Intrakutanprobe) in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

34) Gross,W.L.;Schlaak,M.: Zelluläre Immunreaktivität im Hauttest in: Deutsche medizinische Wochenschrift Stuttgart 1977 1o2.Jg. Nr.5o S.1852,1853

35) Gurdon,J.B.: persönliche Mitteilung (Brief vom 16.o5.1977) Cambridge,GB

36) Gurdon,J.B.: Transplanted nuclei and cell differentiation in: Scientific American New York 1968 219,No.6 S.24 bis S.35

37) Hahn,H.;Opferkuch,W.: Mechanismen der immunologischen Infektabwehr in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

38) Hartl,W.;Hayduk,K.: Ausfälle des Immunsystems bei malignen Erkrankungen des lympho-retikulären Systems und bei multiplem Myelom in: Archiv für klinische Medizin München 1967 214 S.54 bis S.69

39) Herbermann,Ronald B.: Delayed hypersensitivity skin reactions to antigens on human tumors in: Cancer Philadelphia 1974 Vol.34 No.4 S.1469 bis S.1473

4o) Holmes,Carmack E.;Eilber,Frederick R.;Morton,Donald L.: Immunotherapy of malignancy in humans.Current status in: JAMA - The journal of the american medical association Chicago 1975 Vol.232,No.1o S.1o52 bis S.1o55

41) Hoppe,I.: Grundprinzipien der Therapie in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

42) Humphrey,John H.;White,Robert G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie Stuttgart 1972

43) Illiger,H.-J.;Quabach,K.: Tabellarium zur Bestimmung des Krankheitsstadiums von malignen Systemerkrankungen mit Unterstützung des Bundesministeriums für Jugend,Fami-

lie und Gesundheit (Az. 341.1-47o9-3/31), Bonn

44) Karlson,Peter: Kurzes Lehrbuch der Biochemie Stuttgart 1972

45) Keller,Robert: Immunologie und Immunpathologie Stuttgart 1977

46) Knapp,W.: Charakterisierung der Lymphozyten-Subpopulationen des Menschen in: Deutsche medizinische Wochenschrift Stuttgart 1977 1o2.Jg. Nr.21 S.8o2 bis S.8o6

47) Knapp,W.: Defekte der Lymphozyten-Subpopulationen bei verschiedenen Erkrankungen in: Deutsche medizinische Wochenschrift Stuttgart 1977 1o2.Jg. Nr.22 S.838 bis S.842

48) Kommerell,B.;Manke,H.-G.;Pfleiderer,Th.;Stiehl,A.: Leberkrankheiten in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976

49) Kownatzki,E.: Antigene und Antigenität in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

5o) Krech,U.: Immuntoleranz in: Praxis der Immunologie, hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

51) Lamb,Donald;Pilney,Frank;Kelly,William D.;Good,Robert A.: A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma,leukemia,Hodgkin's disease and other lymphomas in: Journal of immunology Baltimore 1962 S.555 bis S.558

52) Langman,Jan: Medizinische Embryologie Stuttgart 1976

53) Lederle Arzneimittel,Cyanamid GmbH,München: Beipackzettel zum Tuberkulin Tine Test Okt.76

54) Lennert,K.: Blut und blutbildende Organe in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, hrsg. von Eder,M. u. Gedigk,P. Berlin,Heidelberg, New York 1974

55) Lenz,Widukind: Medizinische Genetik Stuttgart 1976

56) Leonhardt,Helmut: Histologie,Zytologie und Mikroanatomie des Menschen Stuttgart 1974

57) Macher,E.;Sommer,G.: Haut in: Praxis der Immunologie, hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

58) MacKenzie,Malcolm R.;Paglieroni,Teresa: Multiple myeloma:

An immunologic profile in: The journal of immunology Baltimore 1977 Vol.118 No.5 S.1864 bis S.1871

59) Manke,H.-G.: Immunologische und allergische Krankheiten in: Innere Medizin,Band II,hrsg. von Schettler,Gotthard Stuttgart 1976

6o) McKinnell,Robert Gilmore: Nuclear transplantation reprinted from Seventh National Cancer Conference Proceedings 1973 by the American Cancer Society,Inc.

61) McKinnell,Robert G.: persönliche Mitteilung (Brief vom 28.o4.1977) Minneapolis,USA

62) McKinnell,Robert G.;Deggins,Beverly A.;Labat,Deidre D.: Transplantation of pluripotential nuclei from triploid frog tumors in: Science Washington 1969 Vol.165 S.394 bis S.396

63) Michel,H.: Voraussetzungen,Indikationen und Kontraindikationen für Allergenhauttestungen in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

64) Miller,A.Edgar;Levis,William R.: Lymphocyte transformation during dinitrochlorobenzene contact sensitization in: The journal of clinical investigation Boston 1973 Volume 52 S.1925 bis S.193o

65) Nalick,Richard H.;Disaia,Philip J.;Rea,Thomas H.;Morrow, Michael H.: Immunologic response in gynecologic malignancy as demonstrated by the delayed hypersensitivity reaction: Clinical correlations in: American journal of obstetrics and gynecology St.Louis 1974 Vol.118 No.3 S.393 bis S.4o5

66) Nasemann,Theodor;Sauerbrey,Wolfhard: Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen Berlin,Heidelberg,New York 1974

67) Nelson,Harold S.: Delayed hypersensitivity in cancer patients:Cutaneous and in vitro lymphocyte response to specific antigens in: Journal of the national cancer institute Washington 1969 Vol.42 No.5 S.765 bis S.77o

68) Palencia,C.;Hernuss,P.;Wicke,L.;Gitsch,E.;Kärcher,K.H.; Steffen,C.: Untersuchungen über den Immunstatus von ope-

rierten und von bestrahlten Patientinnen mit Kollum- und Mammakarzinom in: Wiener klinische Wochenschrift Wien 1975 Jg.87 Heft 2o S.683 bis S.689

69) Rai,Kanti R.;Sawitsky,Arthur;Cronkite,Eugene P.;Chanana, Arjun D.;Levy,Robert N.;Pasternack,Bernard S.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia in: Blood - Journal of hematology New York 1975 Vol.46 No.2 S.219 bis S.234

7o) Remy,W.;Russmann,B.;Stüttgen,G.: Die Sensibilisierungsrate mit Haptenen bei Tumorträgern in: Die medizinische Welt Stuttgart 1974 25/Heft 43 S.1749 bis S.1752

71) Resch,K.: Zelluläre Immunreaktionen in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

72) Resch,K.: Zytologische Methoden in: Praxis der Immunologie,hrsg. von Vorlaender,Karl-Otto Stuttgart 1976

73) Ruppert,V.;Werner,M.: Allergische Begleitreaktionen bei Hauttestungen und ihre Behandlung in Klinik und Praxis in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

74) Ruppert,V.: Pricktest - Besonderheiten der Allergendiagnostik in der ärztlichen Praxis in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

75) Salmon,Sidney E.: B-cell neoplasia in man in: The lancet London 1974 November 23 S.123o bis S.1233

76) Seelemann,K.: Prophylaxe,Schutzimpfungen in: Kinderheilkunde,hrsg. von Von Harnack,G.-A. Berlin,Heidelberg,New York 1974

77) Sokal,Joseph E.: Measurement of delayed skin-test responses in: The New England journal of medicine Boston 1975 September 4 S.5o1,5o2

78) Spengler,Heidi;Brunner,K.W.;De Weck,A.: Longitudinale Studien über die zelluläre Immunität bei Krebspatienten in: Schweizerische medizinische Wochenschrift Basel 1972 1o2,Nr.33 S.1167 bis S.1169

79) Süss,R.;Kinzel,V.;Scribner,J.D.: Krebs.Experimente und Denkmodelle Berlin,Heidelberg,New York 197o

8o) Tönnesmann,E.;Bürkle,P.A.;Federlin,K.: Zur Anwendung des DNCB-Testes:Theorie und Praxis in: Immunität und Infektion Baden-Baden 1977 6 S.227 bis S.24o

81) Twomey,Jeremiah H.;Douglass,Charles C.: An in vitro study of lymphocyte and macrophage function with lymphoproliferative neoplasms in: Cancer Philadelphia 1974 Vol.33 No.4 S.1o34 bis S.1o38

82) Vorlaender,Karl-Otto (Hrsg.): Praxis der Immunologie Stuttgart 1976

83) Werner,M.: Diagnostische Bedeutung und klinische Interpretation der Hautproben in: Praktische Allergiediagnostik,hrsg. von Werner,Max u. Ruppert,Viktor Stuttgart 1974

84) Young,Robert C.;Corder,Michael P.;Berard,Costan W.;DeVita, Vincent T.: Immune alterations in Hodgkin's disease in: Archives of internal medicine Chicago 1973 Vol.131 S.446 bis S.454

Lebenslauf

Ich wurde am o2.o1.1953 als Sohn von Walter Krischke und seiner Frau Margarete in Heidelberg geboren.
Da mein Vater häufig versetzt wurde,mußte ich mehrmals die Schule wechseln.Ich besuchte das Ratsgymnasium in Osnabrück, das Städtische neusprachliche Gymnasium Erkelenz und das Gymnasium Bietigheim (Württemberg).Meine letzte Schule war der mathematisch-naturwissenschaftliche Zweig des Wilhelm-Hittorf-Gymnasiums in Münster (Westfalen),wo ich im Mai 1971 das Abitur ablegte.
1971/72 leistete ich den Wehrdienst ab.
Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn.Im Mai 1979 bestand ich dort den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung.
Im Juni 1979 stellte ich den Antrag auf Zulassung zur Promotion.
Im August 1979 heiratete ich.
Ebenfalls im August 1979 wurde mir vom Regierungspräsidenten in Köln die Approbation als Arzt erteilt.Seit November 1979 arbeite ich in der Inneren Klinik und Poliklinik des Westdeutschen Tumorzentrums in Essen (Universitätsklinikum).